

(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2012-503661

(P2012-503661A)

(43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 235/26 (2006. 01)	C O 7 D 235/26 C S P A	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006. 01)	C O 7 D 403/12	4 C O 6 5
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 7 2
C O 7 D 403/04 (2006. 01)	C O 7 D 403/04	4 C O 8 6
C O 7 D 235/28 (2006. 01)	C O 7 D 235/28 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 207 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-529149 (P2011-529149)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月21日 (2009. 9. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/057686
 (87) 国際公開番号 W02010/036613
 (87) 国際公開日 平成22年4月1日 (2010. 4. 1)
 (31) 優先権主張番号 61/194, 337
 (32) 優先日 平成20年9月26日 (2008. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (71) 出願人 399124174
 メタバシス・セラピューティクス・インコ
 ーポレイテッド
 METABASIS THERAPEUT
 ICS, INC.
 アメリカ合衆国92037カリフォルニア
 州 ラ・ホーヤ、ノース・トーリー・パイ
 ンズ・ロード 11119番

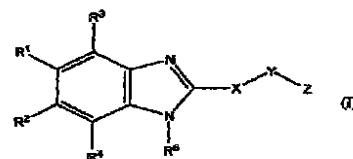
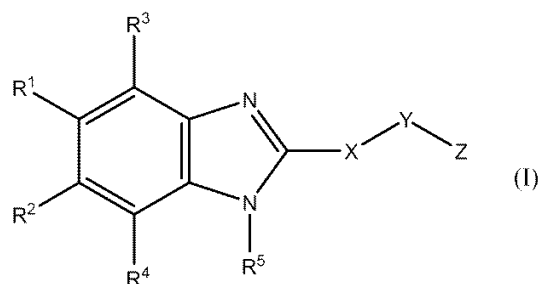
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病薬として有用な新規な環状ベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

構造式 (I) の新規化合物はAMP-活性化プロテインキナーゼの活性化剤であり、AMPK-活性化プロテインキナーゼにより介在される疾患の治療、予防及び抑制に有用である。本発明の化合物は、2型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、高コレステロール血症及び高血圧症の治療に有用である。

【化1】

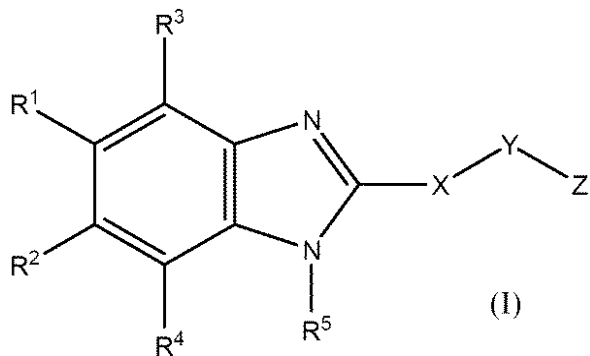


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I :

【化 1】



10

[式中、Xは存在しないか、又は

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{CHF}-$ 、
- (3) $-\text{CF}_2-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{O}-$ 、
- (6) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、
- (7) $-\text{NH}-$ 、
- (8) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (9) $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、
- (10) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、
- (11) $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、
- (12) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、及び

20

(13) $-\text{CO}_2-$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-\text{CH}_2$ フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各NHは置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-\text{CH}_2$ フェニルから選択される1個の置換基で置換され；

30

Yは：

- (1) C_{3-10} シクロアルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルケニル、
- (3) C_{2-10} シクロヘテロアルキル、
- (4) C_{2-10} シクロヘテロアルケニル、
- (5) アリール、及び

40

(6) ヘテロアリールから選択され、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^b から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；

Zは：

- (1) オキソ、
- (2) $-\text{CN}$ 、
- (3) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$ 、
- (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、
- (6) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHR}^g$ 、
- (7) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、

50

- (8) $-(CH_2)_n NH SO_2 R^i$ 、
 (9) $-(CH_2)_n SO_2 NHR^g$ 、
 (10) $-(CH_2)_n SO_2 NHC(O)R^i$ 、
 (11) $-(CH_2)_n SO_2 NHCO_2 R^i$ 、
 (12) $-(CH_2)_n SO_2 NHCON(R^g)_2$ 、
 (13) $-(CH_2)_n C(O)NH SO_2 R^i$ 、
 (14) $-(CH_2)_n NHC(O)N(R^g)_2$ 、
 (15) $-(CH_2)_n C_{3-10}$ シクロアルキル- $CO_2 R^e$ 、
 (16) ヘテロアリール、

(17) $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、及び

10

(18) $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される 1 個の置換基で置換され、そしてここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

各 R^1 及び R^2 は、独立して：

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) $-CN$ 、
 (4) $-CF_3$ 、
 (5) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (6) $-C_{2-6}$ アルケニル、
 (7) $-C_{2-6}$ アルキニル、
 (8) $-(CH_2)_p C_{3-10}$ シクロアルキル、
 (9) $-(CH_2)_p C_{3-7}$ シクロアルキル-アリール、
 (10) $-(CH_2)_p C_{3-7}$ シクロアルキル-ヘテロアリール、
 (11) $-(CH_2)_p C_{4-10}$ シクロアルケニル、
 (12) $-(CH_2)_p C_{4-7}$ シクロアルケニル-アリール、
 (13) $-(CH_2)_p C_{4-7}$ シクロアルケニル-ヘテロアリール、
 (14) $-(CH_2)_p C_{2-10}$ シクロヘテロアルキル、
 (15) $-(CH_2)_p C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、
 (16) $-(CH_2)_p$ アリール、
 (17) ビフェニル、
 (18) $-(CH_2)_p$ ヘテロアリール、
 (19) $-C_{2-6}$ アルケニル-アルキル、
 (20) $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、
 (21) $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、
 (22) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルキル、
 (23) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルケニル、
 (24) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、
 (25) $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、
 (26) $-C_{2-6}$ アルキニル- $(CH_2)_{1-3}-O$ -アリール、
 (27) $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、
 (28) $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、
 (29) $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、
 (30) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、
 (31) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルケニル、
 (32) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、
 (33) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、及び

20

30

40

50

(34) $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ フェニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみが、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択され、ただし、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でなく；

10

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (4) $-C_{2-6}$ アルケニル、
- (5) $-C_{2-6}$ アルキニル、
- (6) $-C_{3-10}$ シクロアルキル、
- (7) $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、
- (8) アリール、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) $-CN$ 、
- (11) $-CF_3$ 、
- (12) $-OH$ 、
- (13) $-OC_{1-6}$ アルキル、
- (14) $-NH_2$ 、
- (15) $-NHC_{1-6}$ アルキル、
- (16) $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、
- (17) $-SC_{1-6}$ アルキル、
- (18) $-SOC_{1-6}$ アルキル、
- (19) $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、
- (20) $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、
- (21) $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (22) $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、及び
- (23) $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキルから選択され；

20

30

R^5 は：

- (1) 水素、
- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (3) $-CH_2CO_2H$ 、及び
- (4) $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択され；

40

各 R^a は、独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) $-(CH_2)_m OH$ 、
- (4) $-(CH_2)_m N(R^j)_2$ 、
- (5) $-(CH_2)_m NO_2$ 、
- (6) $-(CH_2)_m CN$ 、
- (7) $-C_{1-6}$ アルキル、

50

- (8) - (CH₂)_mCF₃、
 (9) - (CH₂)_mOCF₃、
 (10) - OCH₂OC₁₋₆アルキル、
 (11) - OCH₂-アリール、
 (12) - (CH₂)_mC(=N-OH)N(R^j)₂、
 (13) - (CH₂)_mOC₁₋₆アルキル、
 (14) - (CH₂)_mO-アリール、
 (15) - OCH₂フェニル、
 (16) - (CH₂)_mSC₁₋₆アルキル、
 (17) - (CH₂)_mS(O)C₁₋₆アルキル、
 (18) - (CH₂)_mS(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (19) - (CH₂)_mNHS(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (20) - (CH₂)_mC(O)R^f、
 (21) - (CH₂)_mC(O)N(R^j)₂、
 (22) - (CH₂)_mN(R^j)C(O)R^f、
 (23) - (CH₂)_mN(R^j)C(O)N(R^j)₂、
 (24) - (CH₂)_mCO₂H、
 (25) - (CH₂)_mOC(O)H、
 (26) - (CH₂)_mCO₂R^f、
 (27) - (CH₂)_mOC(O)R^f、
 (28) - (CH₂)_mC₃₋₇シクロアルキル、
 (29) - (CH₂)_mC₃₋₇シクロアルケニル、
 (30) - (CH₂)_mC₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (31) - (CH₂)_mC₂₋₆シクロヘテロアルケニル、
 (32) - (CH₂)_mアリール、及び

10

20

30

(33) - (CH₂)_mヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各CH₂は置換されないか、又はオキソ、-(CH₂)₀₋₃OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、CH₂フェニル、ヘテロアリール及びCH₂ヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、-(CH₂)₀₋₃OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、CH₂フェニル、ヘテロアリール及びCH₂ヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；

各R^bは、独立して：

40

- (1) 水素、
 (2) -C₁₋₆アルキル、
 (3) -C₃₋₆シクロアルキル、
 (4) -C₃₋₆シクロアルケニル、
 (5) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (6) アリール、
 (7) ヘテロアリール、
 (8) ハロゲン、
 (9) -OH、
 (10) -NO₂、
 (11) -NH₂、

50

- (12) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、
- (13) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、
- (14) $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (16) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (17) $-\text{CF}_3$ 、
- (18) $-\text{CN}$ 、

(19) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、及び

(20) $-(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は1若しくは2個のハロゲンで置換され、そしてここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換され；

10

各 R^e は、独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
- (5) $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、
- (6) $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (7) $-\text{CF}_3$ 、
- (8) $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}-\text{OH}$ 、
- (9) $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (11) $-\text{OCH}_2\text{アリール}$ 、
- (12) $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、
- (14) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (16) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$ 、
- (17) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、
- (18) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}\text{シクロヘテロアルキル}$ 、
- (19) $-(\text{CH}_2)_r\text{アリール}$ 、及び

20

(20) $-(\text{CH}_2)_r$ ヘテロアリールから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；

30

40

各 R^e 、 R^g 及び R^h は、独立して：

- (1) 水素、及び

(2) $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ から選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-\text{OH}$ 、オキソ、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；

各 R^j は、独立して：

- (1) 水素、
- (2) $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、

50

(3) C_{3-6} シクロアルキル、

(4) $-C(O)R^i$ 、及び

(5) $-SO_2R^i$ から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

各 R^f 及び R^i は、独立して：

(1) C_{1-6} アルキル、

(2) C_{4-7} シクロアルキル、

(3) C_{4-7} シクロアルケニル、

(4) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、

(5) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、

(6) アリール、及び

(7) ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

n は 0、1、2、3 又は 4 であり；

m は 0、1、2、3 又は 4 であり；

p は 0、1、2 又は 3 であり；

q は 0、1、2、3 又は 4 であり；そして

r は 0、1 又は 2 である」の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R^1 が：

(1) $-(CH_2)_p$ アリール、

(2) ビフェニル、

(3) ヘテロアリール、

(4) $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、

(5) $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、

(6) $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、

(7) $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、

(8) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、

(9) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、及び

(10) $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、そしてここで、各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ただし、 R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でない、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^a が、独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) $-(CH_2)_m OH$ 、
- (4) $-(CH_2)_m N(R^j)_2$ 、
- (5) $-CN$ 、
- (6) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (7) $-(CH_2)_m CF_3$ 、
- (8) $-OCF_3$ 、
- (9) $-C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、
- (10) $-OC_{1-6}$ アルキル、
- (11) $-SC_{1-6}$ アルキル、
- (12) $-S(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (13) $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (14) $-C(O)C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
- (15) $-C(O)NH_2$ 、
- (16) $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、
- (17) $-CO_2H$ 、 $-OC(O)H$ 、
- (18) $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、
- (19) $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (20) $-(CH_2)_m C_{3-7}$ シクロアルキル、
- (21) $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
- (22) $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、
- (23) アリール、及び

10

20

(24) ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 4】

X が：

- (1) $-S-$ 、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-O-CH_2-$ 、及び

40

(4) $-NH-$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 $CO C_{1-6}$ アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、 NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 $CO C_{1-6}$ アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 個の置換基で置換される、請求項 3 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

Y が：

- (1) $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、
- (2) アリール、及び

50

(3) ヘテロアリールから選択され、ここで、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^b から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される、請求項4記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

Yがフェニルであり、ここでフェニルは置換されないか、又は R^b から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される、請求項5記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

Zが：

(1) オキソ、

(2) $-CN$ 、

(3) $-(CH_2)_nCO_2H$ 、

(4) $-(CH_2)_nCO_2R^i$ 、

(5) $-(CH_2)_nOH$ 、

(6) $-(CH_2)_nC(O)NHR^g$ 、

(7) $-(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$ アルキル、

(8) $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$ 、

(9) $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$ 、

(10) $-(CH_2)_nC(O)NHCO_2R^i$ 、

(11) $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$ 、

(12) $-(CH_2)_nC_{3-10}$ シクロアルキル $-CO_2R^e$ 、

(13) ヘテロアリール、

(14) $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、及び

(15) $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び NH_2 から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、そしてここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される、請求項6記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

Zが $-(CH_2)_nCO_2H$ であり、ここで各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び NH_2 から選択される1若しくは2個の置換基で置換される、請求項7記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) $-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-CN$ 、

(5) $-CF_3$ 、

(6) $-OH$ 、

(7) $-OC_{1-6}$ アルキル、

(8) $-SOC_{1-6}$ アルキル、及び

(9) $-SO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される、請求項8記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

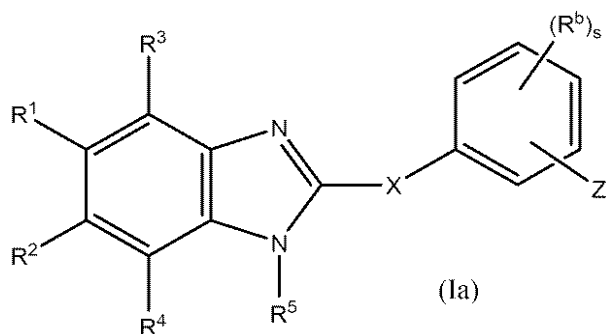
【請求項10】

R^3 が水素又はハロゲンであり、 R^4 が水素である、請求項9記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

構造式 I a :

【化 2】



10

[式中、 R^1 が：

- (1) ビフェニル、
- (2) アリール、
- (3) ヘテロアリール、及び

(4) $-C_2$ アルキニル-アリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は独立して R^a から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

R^2 がハロゲンであり；

R^3 が水素又はハロゲンであり；

R^4 及び R^5 が水素であり；

X が $-O-$ であり；

Z が $-CO_2H$ であり；

各 R^a が、独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) $-(CH_2)_m OH$ 、
- (3) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (4) $-OC_{1-6}$ アルキル、
- (5) $-CO_2H$ 、
- (6) $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
- (7) $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、及び

20

30

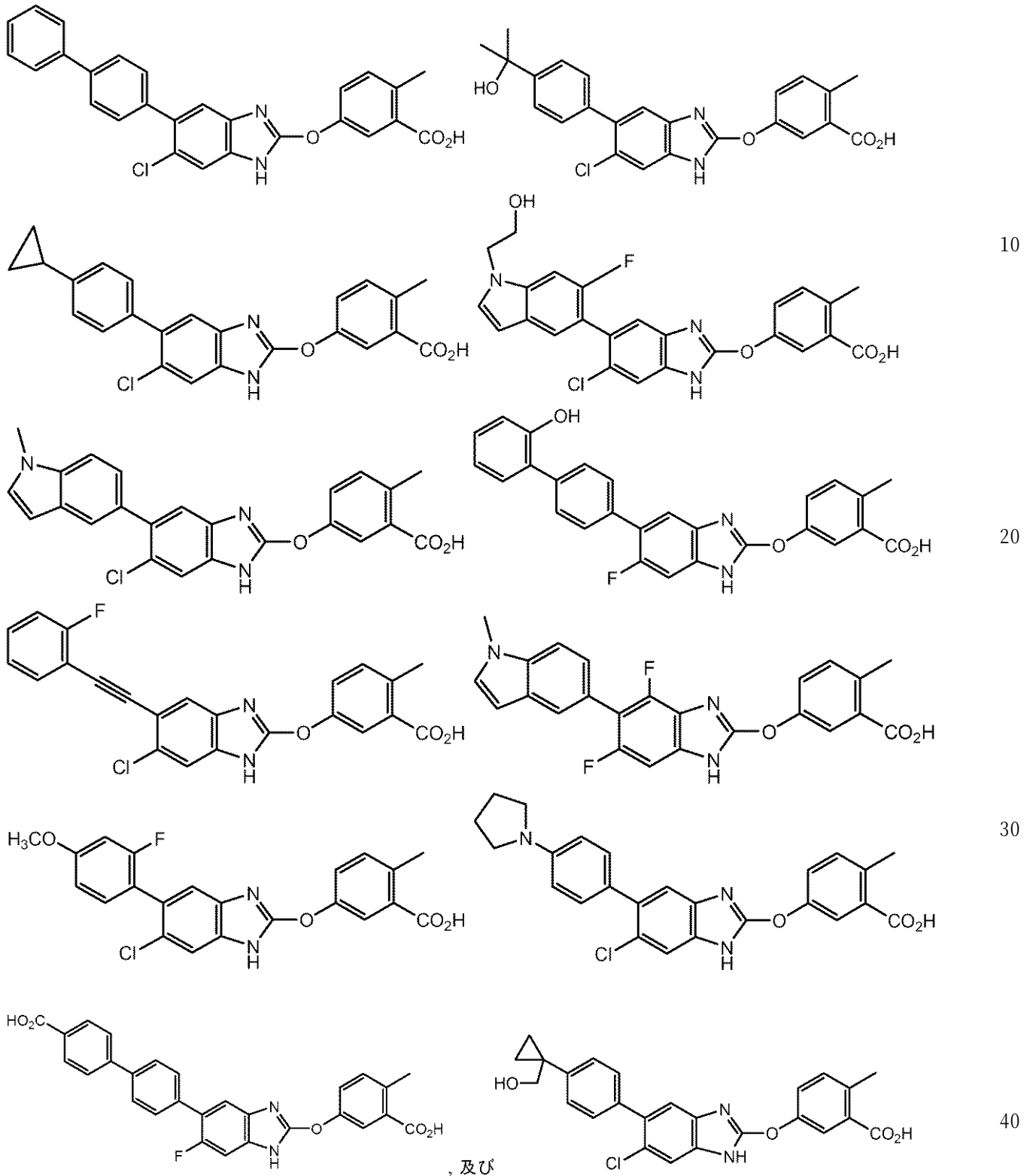
(8) アリールからなる群からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル及びアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、

40

各 R^b が、水素、及び置換されないか又は 1 若しくは 2 個のハロゲンで置換される C_{1-6} アルキルから選択され、そして s は 0、1 又は 2 である] で表わされる、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

【化 3】



から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の化合物、及びシンバスタチン、エゼチミブ、タラナバント及びシタグリ
プチンから選択される化合物；並びに薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 1 5】

治療を必要とする哺乳動物における、AMP 活性化プロテインキナーゼの活性化に応答

する障害、病状又は疾患の治療に有用な薬物の調製のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 6】

障害、病状又は疾患が、2 型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、高コレステロール血症及び高血圧からなる群から選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 7】

障害、病状又は疾患が 2 型糖尿病である、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 8】

障害、病状又は疾患が肥満症である、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 9】

治療を必要とする患者に請求項 1 記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、AMP 活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、病状又は疾患の治療方法。

【請求項 2 0】

障害、病状又は疾患が、2 型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、高コレステロール血症、高血圧及び癌からなる群から選択される、請求項 1 9 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

糖尿病は、空腹状態又は経口のグルコース負荷試験の際のグルコース投与後における血漿グルコースレベルの上昇（高血糖症）によって特徴づけられる。1 型糖尿病又はインシュリン依存性糖尿病（IDDM）においては、患者は、グルコースの利用を調整するホルモン、インシュリンを少量しか産生しないか又は産生しない。2 型糖尿病又はインシュリン非依存性糖尿病（NIDDM）においては、インシュリンは膵臓内の島細胞により産生され続けている。2 型糖尿病を患っている患者は、筋肉、肝臓及び脂肪組織を含む、主要なインシュリン感受性組織において、グルコース及び脂質の代謝を刺激するインシュリンの効果に対して抵抗性を有している。これらの患者は正常なインシュリンレベルを有している場合があり、増加量のインシュリンを分泌することにより、インシュリンの有効性の低下を補っている。高インシュリン血症の状態（血漿インシュリン濃度の上昇）であり得る（Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Suppl 2: S29-31, 2000）。インシュリン抵抗性は、インシュリン受容体の数を減少させることにより一次的に引き起こされないが、むしろ、まだ完全に理解されていない、ポストインシュリン受容体結合欠損により引き起こされる。このインシュリンに対する反応性の欠損は、インシュリンにより介在される筋肉内でのグルコースの不十分な取り込み、酸化及び貯蔵の活性化、並びにインシュリンにより介在される脂肪組織における脂肪分解、並びに肝臓におけるグルコース産生及び分泌の不十分な抑圧をもたらす。結局、患者は、インシュリン抵抗性を適切に補うことができないために糖尿病になるのかもしれない。ヒトにおいては、膵臓島細胞内のβ細胞は、最初に、インシュリンの産生量を増加させることによりインシュリン抵抗性を相殺する。β細胞集団における不十分な増加（又は実際の低下）による 2 型糖尿病の発症は、非糖尿病性インシュリン抵抗性の個体と比較し、明らかに増加したベータ細胞アポトーシスのためである（Butler et al., Diabetes 52: 102-110, 2003）。

【背景技術】

【0002】

持続性又は非制御型高血糖症は、罹患率及び死亡率の上昇及び早期化と関連している。異常なグルコース恒常性は、肥満症、高血圧、並びに脂質、リポタンパク質及びアポリポタンパク質代謝、並びに他の代謝の変化、並びに血行動態疾患と、直接的及び間接的に関連している場合がある。2 型糖尿病を患っている患者は、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈障害、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧症、腎障害、神経障害及び網膜症を含む大血管及び微小血管合併症の危険性が顕著に上昇している。従って、グルコース恒常性、脂質代

10

20

30

40

50

謝、肥満症及び高血圧症の効果的な治療的制御は、糖尿病の臨床管理及び治療において非常に重要である。

【0003】

インシュリン抵抗性を患っている患者は、X症候群又はメタボリックシンドロームとして言及されるさまざまな症状を有する場合がある。メタボリックシンドロームを患っている患者は、アテローム性動脈硬化症及び冠状動脈障害を発症する危険が上昇している。

【0004】

2型糖尿病にはいくつかの利用可能な治療法があり、それぞれ独自の限界及び潜在的な危険性を有する。運動、並びに熱量の食餌摂取量の減少は糖尿病の病状を劇的に改善する場合があり、2型糖尿病及びインシュリン抵抗性に関連のある糖尿病前症状の通常の推奨される最初の治療である。かなり固定的に座っているライフスタイル、並びに過剰の食品消費、特に、大量の脂肪及び炭水化物を含む食品のため、この治療の遵守は一般的に非常に悪い。糖尿病のための薬理的治療は、主として病態生理学の3つの領域：(1)肝糖産生(フェンホルミン及びメトホルミンのようなビグアニド類)、(2)インシュリン抵抗性(ロシグリタゾン、トログリタゾン、エングリアゾン、バラグリタゾン、MCC-555、ネトグリタゾン、T-131、LY-300512、LY-818及びピオグリタゾンのようなPPARアゴニスト)、(3)インシュリン分泌(トルブタミド、グリピジド及びグリミピリドのようなスルホニル尿素)；(4)インクレチンホルモン模倣薬(エキセナチド及びリラグリチドのようなGLP-1誘導体及び類似体)、及び(5)インクレチンホルモン分解の阻害剤(シタグリプチンのようなDPP-4阻害剤)に焦点が当てられている。

【0005】

糖尿病のための最新の治療法の多くは望ましくない副作用を有する。フェンホルミン及びメトホルミンは、乳酸アシドーシス、悪心／嘔吐及び下痢を誘発し得る。メトホルミンは、フェンホルミンよりも副作用の危険が低く、2型糖尿病の治療のために広く処方されている。現在市販されているPPARガンマアゴニストは、血漿グルコース及びヘモグロビンA1Cの減少にひかえめな効果であり、脂質代謝又は脂質プロファイルをほとんど改善しない。スルホニル尿素及び関連するインシュリン分泌促進物質は、グルコースレベルが低い場合であってもインシュリンの分泌を引き起こし、重症なケースにおいて致死的であり得る低血糖をもたらす。従って、インシュリン分泌促進物質の投与は注意深く調整しなければならない。新規な作用メカニズムにより機能し、少ない副作用しか示さない、糖尿病の治療法の必要性がいまだにある。

【0006】

AMP-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)は、環境及び栄養的ストレスに応答するエネルギーバランスの維持を補助する炭水化物及び脂肪酸代謝のレギュレータとして同定された。AMPKの活性化が、グルコース生成及びデノボにおける脂質生成(脂肪酸及びコレステロール合成)を減少させ、脂肪酸酸化及び骨格筋グルコース摂取を増大させることにより、脂質及びグルコース代謝における多くの有益な効果をもたらす証拠がある。AMPKによるリン酸化によるACCの阻害は、脂肪酸合成の減少及び脂肪酸酸化の増大をもたらすが、AMPKによるリン酸化によるHMG-CoAレダクターゼの阻害はコレステロール合成の減少をもたらす(Carling, D. et al., FEBS Letters 223:217(1987))。

【0007】

肝臓においては、AMPKの活性化は、脂肪酸及びコレステロール合成の減少、肝臓グルコース産生の阻害及び脂肪酸酸化の増加をもたらす。AMP-活性化プロテインキナーゼが、グリセロール-3-ホスフェートアシルトランスフェラーゼにより、肝臓及び筋肉におけるトリアシルグリセロール合成及び脂肪酸酸化を調節することがわかった(Muio, D. M. et al., Biochem. J. 338:783(1999))。AMPKの他の基質、肝細胞核因子-4αが、1型成人発症型糖尿病に関与していることがわかった(Leclerc, I. et al., Diabetes 50:1515(

2001))。AMPK活性化により調節されると思われる更なる過程には、骨格筋におけるグルコース輸送の刺激、肝臓内での脂肪酸及びグルコース代謝における鍵遺伝子の調節が含まれる (Hardie, D. G. and Hawley, S. A., *Bioessays* 23:1112 (2001), Kemp, B. E. et. al., *Biochem. Soc. Transactions* 31:162 (2003), Musi, N. and Goodyear, L. J., *Current Drug Targets—Immun, Endocrine and Metabolic Disorders* 2:119 (2002); Lochhead, P. A. et. al., *Diabetes* 49:896 (2000); 及び Zhou, G. et. al., *J. of Clin. Invest.* 108:1167 (2001))。

10

【0008】

インビボにおける研究は、肥満症及び2型糖尿病のげっ歯類モデルにおける、急速及び慢性的なAICAR、AMPK活性化剤の両者の投与による以下の有益な効果: 1) インシュリン抵抗性糖尿病マウス (ob/ob) におけるグルコース恒常性の改善; 2) ob/obマウス及びdb/dbマウスにおける血中グルコース濃度の減少、並びに投与の次の8週間における血中グルコースの35%の減少; 並びに3) インシュリン抵抗性症候群の特徴を示すラットにおける代謝障害の減少及び血圧の低下を立証した (Bergeron, R. et. al., *Diabetes* 50:1076 (2001); Song, S. M. et. al., *Diabetologia* 45:56 (2002); Halseth, A. E. et. al., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 294:798 (2002); 及び Buhl, E. S. et. al., *Diabetes* 51:2199 (2002))。肥満のZucker (fa/fa) ラットにおける7週間のAICAR投与の更なる研究は、経口的グルコース負荷試験により評価されるように、血漿トリグリセリド及び遊離脂肪酸の減少; HDLコレステロールの増加; 並びにグルコース代謝の正常化をもたらした (Minokoshi, Y. et. al., *Nature* 415:339 (2002))。トランスジェニックマウスの骨格筋におけるドミナントネガティブAMPKの発現は、グルコース輸送の刺激におけるAICAR効果がAMPK活性化に依存することを立証した (Mu, J. et. al., *Molecular Cell* 7:1085 (2001))。

20

【0009】

最近のデータは、AMPKの活性が、抗糖尿病薬、メトホルミンのグルコース及び脂質低下効果に関与していることをも示した。糖尿病薬、メトホルミンは、高濃度において、インビボでAMPKを活性化し得ることが示された (Zhou, G. et. al., *J. of Clin. Invest.* 108:1167 (2001); Musi, N. et. al., *Diabetes* 51:2074 (2002))。

30

【0010】

これらの研究に基づき、肝臓におけるAMPKのインビボ活性化が、肝臓グルコース生産量の減少、全体のグルコース恒常性の改善、脂肪酸及びコレステロール合成の減少、並びに脂肪酸酸化の増加をもたらすことが予想される。骨格筋におけるAMPKの刺激は、グルコース恒常性の改善と共に、グルコース摂取及び脂肪酸酸化の増大、並びにインシュリン作用における改善をもたらすことが予想される。最終的に、結果として生じるエネルギー消費の増大は、体重の減少をもたらすであろう。血圧の低下も、AMPK活性化の結果として報告される。

40

【0011】

脂肪酸合成の増大は多くの腫瘍細胞の特徴であり、従って、AMPK活性化による脂肪酸合成の減少も、癌療法として有用であるかもしれない。AMPKの活性化は、脳内の虚血イベントを治療すること (Blazquez, C. et. al., *J. Neurochem.* 73:1674 (1999)); 反応型酸素種からの損傷を予防すること (Zhou, M. et. al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279:E622 (2000)); 及び局所循環系を改善すること (Chen, Z. —

50

P., et. al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443:285 (1999)) にも有用であるかもしれない。

【0012】

AMPKを活性化する化合物は、グルコース及び脂質代謝を改善することにより、また体重を減少することにより、2型糖尿病、肥満症、高血圧、脂質異常症、癌及びメタボリックシンドローム、並びに心筋梗塞及び脳卒中のような循環器病を治療するのに有用であることが予想される。ヒトの薬剤として用いるのに適した薬物動態及び薬力学的特性を有する、強力なAMPK活性化剤の要求がある。

10

【0013】

ベンゾイミダゾール化合物は、WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/03997; WO 00/14095; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; 米国特許第6,312,662号; 米国特許第6,489,476号; 米国特許公開第2005/0148643; DE 3316095; 日本国6298731号; EP0126030; EP0128862; EP0129506; 及びEP0120403に開示されている。AMPK活性化剤は、WO 08/006432; WO 05/051298; WO 05/020892; 米国特許公開第2007/015665号; 米国特許公開第2007/032529号; 米国特許公開第2006/287356号; 及び米国特許公開第2005/038068号に開示されている。

20

【発明の概要】

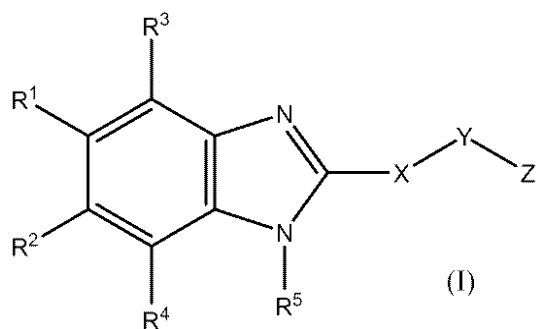
【0014】

発明の要旨

本発明は、構造式 I :

【0015】

【化1】



30

の新規なベンゾイミダゾール誘導体、及び薬学的に許容されるその塩に関する。構造式 I の化合物及びその実施態様はAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化剤であり、2型糖尿病、インシュリン抵抗性、高血糖症、脂質異常症、脂質障害、肥満症、高血圧症、メタボリックシンドローム及びアテローム性動脈硬化症のような、AMP活性化プロテインキナーゼの活性化により介在される疾患、障害及び病状の治療、予防及び抑制に有用である。

40

【0016】

本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び本発明の医薬組成物を投与することにより、治療を必要とする患者内でAMP活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、疾患及び病状を治療、制御又は予防するための方法にも関する。本発明は、AMP活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、疾患及び病状の治療に有用な薬物の調製のための、本発明

50

の組成物の使用にも関する。本発明は、本発明の化合物を、疾患、障害及び病状を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて投与することによる、これらの疾患、障害及び病状の治療にも関する。本発明は、更に、本発明の化合物の調製方法に関する。

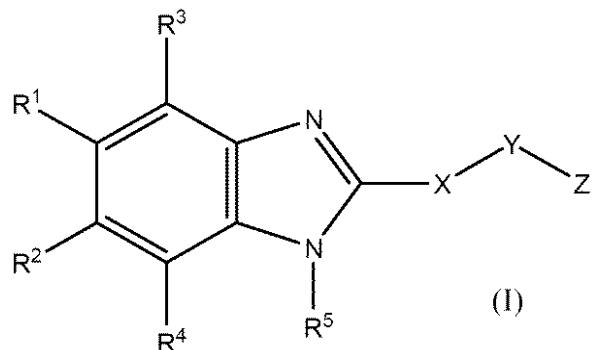
【0017】

発明の詳細な記載

本発明は、構造式 1：

【0018】

【化 2】



10

【0019】

20

[式中、Xは存在しないか、又は

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{CHF}-$ 、
- (3) $-\text{CF}_2-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{O}-$ 、
- (6) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、
- (7) $-\text{NH}-$ 、
- (8) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (9) $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、
- (10) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、
- (11) $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、
- (12) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、及び

30

(13) $-\text{CO}_2-$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-\text{CH}_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-\text{CH}_2$ フェニルから選択される 1 個の置換基で置換され；

【0020】

40

Yは：

- (1) C_{3-10} シクロアルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルケニル、
- (3) C_{2-10} シクロヘテロアルキル、
- (4) C_{2-10} シクロヘテロアルケニル、
- (5) アリール、及び

(6) ヘテロアリールから選択され、ここで、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

【0021】

50

Zは：

- (1) オキソ、
- (2) $-\text{CN}$ 、
- (3) $-(\text{CH}_2)_n \text{CO}_2 \text{H}$ 、
- (4) $-(\text{CH}_2)_n \text{CO}_2 \text{R}^i$ 、
- (5) $-(\text{CH}_2)_n \text{OH}$ 、
- (6) $-(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O})\text{NHR}^g$ 、
- (7) $-(\text{CH}_2)_n \text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (8) $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^i$ 、
- (9) $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{NHR}^g$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{NHC}(\text{O})\text{R}^i$ 、
- (11) $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{NHCO}_2 \text{R}^i$ 、
- (12) $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_2 \text{NHCON}(\text{R}^g)_2$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^i$ 、
- (14) $-(\text{CH}_2)_n \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、
- (15) $-(\text{CH}_2)_n \text{C}_{3-10}$ シクロアルキル $-\text{CO}_2 \text{R}^e$ 、
- (16) ヘテロアリール、
- (17) $-\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、及び

10

(18) $-\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；

20

【0022】

各 R^1 及び R^2 は、独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) $-\text{CN}$ 、
- (4) $-\text{CF}_3$ 、
- (5) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (6) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、
- (7) $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、
- (8) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、
- (9) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル $-\text{アリール}$ 、
- (10) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル $-\text{ヘテロアリール}$ 、
- (11) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、
- (12) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル $-\text{アリール}$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル $-\text{ヘテロアリール}$ 、
- (14) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルキル、
- (15) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、
- (16) $-(\text{CH}_2)_p$ アリール、
- (17) ビフェニル、
- (18) $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、
- (19) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{アルキル}$ 、
- (20) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{アリール}$ 、
- (21) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{ヘテロアリール}$ 、
- (22) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、
- (23) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルケニル、
- (24) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{C}_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、

30

40

50

(25) $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、

(26) $-C_{2-6}$ アルキニル $-(CH_2)_{1-3}-O-$ アリール、

(27) $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アルキル、

(28) $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アリール、

(29) $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、

(30) $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、

(31) $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、

(32) $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、

(33) $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、及び

(34) $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ フェニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみが、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択され、ただし、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でなく；

【0023】

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) $-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-C_{2-6}$ アルケニル、

(5) $-C_{2-6}$ アルキニル、

(6) $-C_{3-10}$ シクロアルキル、

(7) $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、

(8) アリール、

(9) ヘテロアリール、

(10) $-CN$ 、

(11) $-CF_3$ 、

(12) $-OH$ 、

(13) $-OC_{1-6}$ アルキル、

(14) $-NH_2$ 、

(15) $-NHC_{1-6}$ アルキル、

(16) $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、

(17) $-SC_{1-6}$ アルキル、

(18) $-SOC_{1-6}$ アルキル、

(19) $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、

(20) $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、

(21) $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、

(22) $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、及び

(23) $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキルから選択され；

【0024】

R^5 は：

(1) 水素、

- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (3) $-CH_2CO_2H$ 、及び
 (4) $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択され；

【0025】

各 R^a は、独立して：

- (1) ハロゲン、
 (2) オキソ、
 (3) $-(CH_2)_mOH$ 、
 (4) $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、
 (5) $-(CH_2)_mNO_2$ 、
 (6) $-(CH_2)_mCN$ 、
 (7) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (8) $-(CH_2)_mCF_3$ 、
 (9) $-(CH_2)_mOCF_3$ 、
 (10) $-OCH_2OC_{1-6}$ アルキル、
 (11) $-OCH_2$ アリール、
 (12) $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、
 (13) $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、
 (14) $-(CH_2)_mO$ アリール、
 (15) $-OCH_2$ フェニル、
 (16) $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、
 (17) $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ アルキル、
 (18) $-(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
 (19) $-(CH_2)_mNHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
 (20) $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、
 (21) $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、
 (22) $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、
 (23) $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、
 (24) $-(CH_2)_mCO_2H$ 、
 (25) $-(CH_2)_mOC(O)H$ 、
 (26) $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、
 (27) $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、
 (28) $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、
 (29) $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルケニル、
 (30) $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
 (31) $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、
 (32) $-(CH_2)_m$ アリール、及び

10

20

30

40

50

(33) $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

【0026】

各 R^b は、独立して：

- (1) 水素、
- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (4) $-C_{3-6}$ シクロアルケニル、
- (5) $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) ヘテロアリール、
- (8) ハロゲン、
- (9) $-OH$ 、
- (10) $-NO_2$ 、
- (11) $-NH_2$ 、
- (12) $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、
- (13) $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、
- (14) $-OC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (15) $-(CH_2)_q CO_2H$ 、
- (16) $-(CH_2)_q CO_2C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (17) $-CF_3$ 、
- (18) $-CN$ 、
- (19) $-SO_2C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、及び

10

20

(20) $-(CH_2)_q CON(R^e)_2$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は1若しくは2個のハロゲンで置換され、そしてここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換され；

【0027】

各 R^c は、独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) $-(CH_2)_r OH$ 、
- (4) $-(CH_2)_r N(R^e)_2$ 、
- (5) $-(CH_2)_r CN$ 、
- (6) $-C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (7) $-CF_3$ 、
- (8) $-C_{1-6} \text{ アルキル}-OH$ 、
- (9) $-OCH_2OC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (10) $-(CH_2)_r OC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (11) $-OCH_2 \text{ アリール}$ 、
- (12) $-(CH_2)_r SC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、
- (13) $-(CH_2)_r C(O)R^f$ 、
- (14) $-(CH_2)_r C(O)N(R^e)_2$ 、
- (15) $-(CH_2)_r CO_2H$ 、
- (16) $-(CH_2)_r CO_2R^f$ 、
- (17) $-(CH_2)_r C_{3-7} \text{ シクロアルキル}$ 、
- (18) $-(CH_2)_r C_{2-6} \text{ シクロヘテロアルキル}$ 、
- (19) $-(CH_2)_r \text{ アリール}$ 、及び

30

40

(20) $-(CH_2)_r$ ヘテロアリールから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-OC_{1-6} \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-C_{3-7} \text{ シクロアルキル}$ 及びヘテロアリールから選択される1若しくは

50

2 個の置換基で置換され、そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

【0028】

各 R^{e} 、 R^{g} 及び R^{h} は、独立して：

(1) 水素、及び

(2) C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-\text{OH}$ 、オキソ、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) 及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

10

【0029】

各 R^{j} は、独立して：

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) C_{3-6} シクロアルキル、

(4) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$ 、及び

(5) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$ から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは置換されないか、又は $-\text{OH}$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) 及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

20

【0030】

各 R^{f} 及び R^{i} は、独立して：

(1) C_{1-6} アルキル、

(2) C_{4-7} シクロアルキル、

(3) C_{4-7} シクロアルケニル、

(4) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、

(5) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、

(6) アリール、及び

30

(7) ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；

【0031】

n は 0、1、2、3 又は 4 であり；

m は 0、1、2、3 又は 4 であり；

p は 0、1、2 又は 3 であり；

40

q は 0、1、2、3 又は 4 であり；そして

r は 0、1 又は 2 である」の新規な化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0032】

本発明の一実施態様においては、 X は存在しない。

【0033】

本発明の他の実施態様においては、 X は： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 及び $-\text{CO}_2-$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-\text{CH}_2$ フェニルから

50

選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、そしてここで、各 NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、X は： $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-$ 及び $-C(O)-$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、X は： $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 及び $-NH-$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 個の置換基で置換される。

10

【0034】

本発明の他の実施態様においては、X は： $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 及び $-CO_2-$ から選択される。この実施態様のクラスにおいては、X は： $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-$ 及び $-C(O)-$ から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、X は： $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 及び $-NH-$ から選択される。

20

【0035】

本発明の他の実施態様においては、X は： $-CH_2-$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は： $-CHF$ である。本発明の他の実施態様においては、X は $-CF_2-$ である。本発明の他の実施態様においては、X は $-S-$ である。本発明の他の実施態様においては、X は $-O-$ である。本発明の他の実施態様においては、X は： $-O-CH_2-$ であり、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はヒドロキシ、ハロゲン、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は $-NH-$ であり、ここで、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は $-C(O)-$ である。本発明の他の実施態様においては、X は $-NHC(O)-$ であり、ここで、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は $-C(O)NH-$ であり、ここで、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 COC_{1-6} アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は $-NH SO_2-$ であり、ここで、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 $-COC_{1-6}$ アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X は $-SO_2NH-$ であり、ここで、NH は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 $-COC_{1-6}$ アルキル、フェニル及び $-CH_2$ フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、X

30

40

50

【 0 0 3 6 】

【 0 0 3 7 】

この実施態様の一クラスにおいては、Yは：アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はR^bから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Yは

2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Yは 50

フェニル又はピリジンであり、ここで、フェニル及びピリジンは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はフェニル又はピリジンであり、ここで、フェニル及びピリジンは置換されないか、又は R^b から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はフェニル又はピリジンであり、ここで、フェニル及びピリジンは置換されないか、又は R^b から選択される 1 個の置換基で置換される。このクラスの更に他のサブクラスにおいては、Y はフェニル又はピリジンである。

【0038】

この実施態様の他のクラスにおいては、Y はアリールであり、ここで、アリールは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Y はフェニルであり、ここで、フェニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はフェニルであり、ここで、フェニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はフェニルであり、ここで、フェニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はフェニルであり、ここでフェニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1 個の置換基で置換される。

【0039】

この実施態様の他のクラスにおいては、Y はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Y はベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ピリジン、インドール及びテトラゾールから選択され、ここで、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はピリジン、インドール及びテトラゾールから選択され、ここで、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、Y はピリジンであり、ここで、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。

【0040】

この実施態様の他のクラスにおいては、Y は C_{2-10} シクロヘテロアルケニルであり、ここで、シクロヘテロアルケニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Y はベンゾジヒドロフランであり、ここで、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。

【0041】

本発明の他の実施態様においては、Y は $-C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、シクロアルキルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。この実施態様の一クラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、Y は $-C_{3-10}$ シクロアルケニルであり、ここでシクロアルケニルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。この実施態様の一クラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、Y は $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルであり、ここで、シクロヘテロアルキルは置換されないか、又は R^b から選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。この実施態様の一クラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Y は置換されないか、又は R^b から選択される 1

10

20

30

40

50

若しくは2個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、Yは $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニルであり、ここで、シクロヘテロアルケニルは置換されないか、又は R^b から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、Yはアリールであり、ここで、アリールは置換されないか、又は R^b から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。本発明の他の実施態様においては、Yはヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは置換されないか、又は R^b から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、Yは置換されないか、又は R^b から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。

10

【0042】

本発明の他の実施態様においては、Zは：オキソ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NHR^g$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_nNH SO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NH SO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nC_{3-10}$ シクロアルキル $-CO_2R^e$ 、ヘテロアリール、 $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル及び $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び NH_2 から選択される1個の置換基で置換され；各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され；各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。

20

30

【0043】

この実施態様のクラスにおいては、Zは：オキソ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NHR^g$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$ 、 $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NH SO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nC_{3-10}$ シクロアルキル $-CO_2R^e$ 、ヘテロアリール、 $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル及び $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、ここで各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び NH_2 から選択される1個の置換基で置換され；各 NH は置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され；各アルキル、シクロアルキル、

40

50

シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。

【0044】

このクラスの一サブクラスにおいては、Zは：オキソ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NHR^g$ 、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHR^g$ 、 $-SO_2NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2$ アリール、 $-NHC(O)N(R^g)_2$ 、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル $-CO_2R^e$ 、ヘテロアリール、 $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル及び $-C_{2-10}$ シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各NHは置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、ここで各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1個の置換基で置換され；各NHは置換されないか、又は R^c から選択される1若しくは2個の置換基で置換され；各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。

10

【0045】

このクラスの他のサブクラスにおいては、Zは：オキソ、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2$ フェニル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-シクロプロピル-CO_2H$ 、 $-シクロプロピル-CO_2CH_3$ 、テトラゾール、ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール及びイミダゾリジンから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各NHは置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され、ここで各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1個の置換基で置換され；各NHは置換されないか、又は R^c から選択される1個の置換基で置換され；各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^c から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。

20

30

【0046】

この実施態様の他のクラスにおいては、Zは： $-(CH_2)_nCO_2H$ 及び $-(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、各 CH_2 及びアルキルは置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、Zは、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 及び $-(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1個の置換基で置換される。

40

【0047】

このクラスの他のサブクラスにおいては、Zは $-(CH_2)_nCO_2H$ であり、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択され

50

る1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。このサブクラスの一サブクラスにおいては、 Z は： $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及び $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は $-\text{CO}_2\text{H}$ である。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ である。

10

【0048】

このクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各 CH_2 及びアルキルは置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、 Z は $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は： $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、 Z は： $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される。

20

【0049】

本発明の他の実施態様においては、 Z は $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ であり、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、 Z は $-\text{CO}_2\text{H}$ である。この実施態様の他のクラスにおいては、 Z は $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、 Z は $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される1個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、 Z は $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である。この実施態様の更に他のクラスにおいては、 Z は $-\text{CO}_2\text{H}$ である。

30

【0050】

本発明の他の実施態様においては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルアリアル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルヘテロアリアル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニルアリアル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニルヘテロアリアル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ アリアル、ビフェニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリアル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニルアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニルアリアル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニルヘテロアリアル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルケ

40

50

ニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル及び $-C(O)NH$ フェニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択され、ただし、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも1個は水素でない。この実施態様のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0051】

本発明の他の実施態様においては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ シクロアルキル $-$ アリール、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ シクロアルキル $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ シクロアルケニル $-$ アリール、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ シクロアルケニル $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_p$ アリール、 $-p$ フェニル、 $-(CH_2)_p$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-$ アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル及び $-C(O)NH$ フェニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される1、2若

10

20

30

40

50

しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択される。この実施態様のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0052】

本発明の他の実施態様においては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(CH_2)_p$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみが：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも1個が水素でない。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみが：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0053】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(CH_2)_p$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。

このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：C 1、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0054】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でない。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：水素、C 1、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：C 1、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

10

20

【0055】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 個及び 1 個のみは：C 1、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

30

40

【0056】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{5-6}

50

シクロアルキル、 $-C_2$ アルキニル $-C_{4-5}$ シクロヘテロアルキル及び $-C_2$ アルキニル $-C_{4-5}$ シクロヘテロアルケニルからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各アルキル及びアルケニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択され、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも1個は水素でない。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

10

【0057】

20

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-$ アリール、 $-C_2$ アルキニル $-$ アルキル、 $-C_2$ アルキニル $-$ アリール、 $-C_2$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、 $-C_2$ アルキニル $-C_{5-6}$ シクロアルキル、 $-C_2$ アルキニル $-C_{4-5}$ シクロヘテロアルキル及び $-C_2$ アルキニル $-C_{4-5}$ シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各アルキル及びアルケニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

30

【0058】

40

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2$ フェニル、フェニル、ナフタレン、インダン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、ビフェニル、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[d]イソオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール、ベンゾ[1, 4]ジオキシン、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン、3, 4ジヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、2, 3-ジヒドロベンゾ

50

イミダゾール、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、 $-C_2$ アルケニル-フェニル、 $-C_2$ アルキニル-イソプロピル、 $-C_2$ アルキニル-フェニル、 $-C_2$ アルキニル-ナフタレン、 $-C_2$ アルキニル-イミダゾール、 $-C_2$ アルキニル-ピリジン、 $-C_2$ アルキニル-シクロペンチル、 $-C_2$ アルキニル-ピロリジン、 $-C_2$ アルキニル-ジヒドロピリジン及び1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルエチニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各アルキル及びアルケニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：水素、Cl、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択され、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも1個は水素でない。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：Cl、F、Br、CN、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

10

20

【0059】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^1 及び R^2 は、独立して：Cl、F、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2$ フェニル、フェニル、ナフタレン、インダン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、ビフェニル、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [d] イソオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、ベンゾ [1, 3] ジオキサソール、ベンゾ [1, 4] ジオキシン、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、3, 4ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、 $-C_2$ アルケニル-フェニル、 $-C_2$ アルキニル-イソプロピル、 $-C_2$ アルキニル-フェニル、 $-C_2$ アルキニル-ナフタレン、 $-C_2$ アルキニル-イミダゾール、 $-C_2$ アルキニル-ピリジン、 $-C_2$ アルキニル-シクロペンチル、 $-C_2$ アルキニル-ピロリジン、 $-C_2$ アルキニル-ジヒドロピリジン及び1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルエチニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、各アルキル及びアルケニルは置換されないか：又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され、ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも1個及び1個のみは：Cl、F、Br、C

30

40

50

N、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0060】

本発明の他の実施態様においては、 R^1 は： $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル-アリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル-ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル-アリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル-ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル及び $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -フェニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され； R^2 は：水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択され、ただし、 R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でない。この実施態様のクラスにおいては、 R^2 は：水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^2 は：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^2 は： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0061】

本発明の他の実施態様においては、各 R^1 は： $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル-アリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル-ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル-アリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル-ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{3-7} シクロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{3-7} シクロアルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル- C_{2-7} シクロヘテロアルケニル及び $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -フェ

ニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され； R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択される。この実施態様のークラスにおいては、 R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のークラスにおいては、 R^2 は： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

10

【0062】

この実施態様のークラスにおいては、 R^1 は： $-(\text{CH}_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル－アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され； R^2 は：水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ただし、 R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 個は水素でない。この実施態様の一サブークラスにおいては、 R^2 は：水素、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。このークラスの他のサブークラスにおいては、 R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。このークラスの他のサブークラスにおいては、 R^2 は： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

20

30

【0063】

この実施態様の他のークラスにおいては、 R^1 は： $-(\text{CH}_2)_p$ アリール、ビフェニル、 $-(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル－アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－アリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{2-7} シクロヘテロアルキル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル－ C_{2-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル、アルケニル及びアルキニルは置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され； R^2 は：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。この実施態様の他のサブークラスにおいては、 R^2 は： Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 CF_3 及び CH_3 からなる群から選択される。

40

50

—NH C₁₋₆ アルキル及び—N (C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；R² は：水素、ハロゲン、—CN、—CF₃ 及び—C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され、ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも 1 個は水素でない。このクラスの一サブクラスにおいては、R² は：水素、Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、R² は：Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。

10

【0067】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R¹ は：—(CH₂)_p アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、—C₂₋₆ アルケニル—アリール、—C₂ アルキニル—アルキル、—C₂ アルキニル—アリール、—C₂ アルキニル—ヘテロアリール、—C₂ アルキニル—C₅₋₆ シクロアルキル、—C₂ アルキニル—C₄₋₅ シクロヘテロアルキル及び—C₂ アルキニル—C₄₋₅ シクロヘテロアルケニルから選択され、ここで、各 CH₂ は置換されないか、又は：ハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁₋₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NH C₁₋₆ アルキル及び—N (C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル及びアルケニルは置換されないか、又はハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁₋₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NH C₁₋₆ アルキル及び—N (C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；R² は：ハロゲン、—CN、—CF₃ 及び—C₁₋₆ アルキルからなる群から選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、R² は：Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。

20

【0068】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R¹ は：—(CH₂)₂ フェニル、フェニル、ナフタレン、インダン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、ビフェニル、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [d] イソオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、ベンゾ [1, 4] ジオキシン、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、3, 4-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、—C₂ アルケニル—フェニル、—C₂ アルキニル—イソプロピル、—C₂ アルキニル—フェニル、—C₂ アルキニル—ナフタレン、—C₂ アルキニル—イミダゾール、—C₂ アルキニル—ピリジン、—C₂ アルキニル—シクロペンチル、—C₂ アルキニル—ピロリジン、—C₂ アルキニル—ジヒドロピリジン及び 1, 6-ジヒドロ—ピリジン—3-イルエチニルから選択され、ここで、各 CH₂ は置換されないか、又はハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁₋₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NH C₁₋₆ アルキル及び—N (C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル及びアルケニルは置換されないか：又はハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁

30

40

50

—₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NHC₁₋₆ アルキル及び—N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；R² は：水素、Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択され、ただし R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも 1 個は水素でない。このクラスの一サブクラスにおいては、R² は：ハロゲン、—CN、—CF₃ 及び—C₁₋₆ アルキルからなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、R² は：Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。

10

【0069】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R¹ は：—(CH₂)₂ フェニル、フェニル、ナフタレン、インダン、5、6、7、8—テトラヒドロナフタレン、ピフェニル、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフエン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[d]イソオキサゾール、3、4—ジヒドロ—2H—ベンゾ[1,4]オキサジン、ベンゾ[1,3]ジオキサソール、ベンゾ[1,4]ジオキシン、1H—ピロロ[2,3-b]ピリジン、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、3,4ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、3,4—ジヒドロ—2H—1,4—ベンゾオキサジン、2,3—ジヒドロ—1H—インドール、2,3—ジヒドロ—1H—イソインドール、2,3—ジヒドロベンゾイミダゾール、1,2—ジヒドロキノリン、1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4—テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール、1,2,3,4—テトラヒドロキノキサリン、1,2,3,6—テトラヒドロピリジン、—C₂ アルケニル—フェニル、—C₂ アルキニル—イソプロピル、—C₂ アルキニル—フェニル、—C₂ アルキニル—ナフタレン、—C₂ アルキニル—イミダゾール、—C₂ アルキニル—ピリジン、—C₂ アルキニル—シクロペンチル、—C₂ アルキニル—ピロリジン、—C₂ アルキニル—ジヒドロピリジン及び 1,6—ジヒドロ—ピリジン—3—イルエチニルから選択され、ここで、各 CH₂ は置換されないか、又はハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁₋₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NHC₁₋₆ アルキル及び—N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここで各アルキル及びアルケニルは置換されないか；又はハロゲン、CF₃、—OH、—NH₂、—C₁₋₆ アルキル、—OC₁₋₆ アルキル、—NHC₁₋₆ アルキル及び—N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換され、ここで各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；R² は：Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。

20

30

【0070】

本発明の他の実施態様においては、R² は：ハロゲン、—CN、—CF₃ 及び—C₁₋₆ アルキルからなる群から選択される。この実施態様のクラスにおいては、R² は：水素、Cl、F、Br、CN、CF₃ 及び CH₃ からなる群から選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、R² はハロゲンである。このクラスの一サブクラスにおいては、R² は：Cl、F 及び Br からなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、R² は：Cl 又は F からなる群から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、R² は Cl である。このクラスの他のサブクラスにおいては、R² は F である。

40

【0071】

本発明の他の実施態様においては、R³ 及び R⁴ は、それぞれ独立して：水素、ハロゲン、—C₁₋₆ アルキル、—C₂₋₆ アルケニル、—C₂₋₆ アルキニル、—C₃₋₁₀

50

シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル及び $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキルから選択される。

【0072】

本発明の他の実施態様においては、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様のクラスにおいては、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：水素及びハロゲンから選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：水素、 Cl 、 Br 及び F から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：水素及び F から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はハロゲンであり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は、水素、又は Cl 、 Br 、 F であり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又は F であり、 R^4 は水素である。

【0073】

本発明の他の実施態様においては、 R^3 は：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様のクラスにおいては、 R^3 は：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^3 は：水素及びハロゲンから選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は：水素、 Cl 、 Br 及び F から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は：水素及び F から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は F である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はハロゲンであり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又は Cl 、 Br 、 F であり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又は F であり、 R^4 は水素である。

【0074】

本発明の他の実施態様においては、 R^4 は：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様のクラスにおいては、 R^4 は：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^4 は：水素及びハロゲンか

ら選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^4 は：水素、Cl、Br及びFから選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^4 は：水素及びFから選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^4 はFである。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はハロゲンであり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はCl、Br、Fであり、 R^4 は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はFであり、 R^4 は水素である。

【0075】

本発明の他の実施態様においては、 R^5 は：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様の一クラスにおいては、 R^5 は：水素、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、 R^5 は：水素、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択される。

【0076】

本発明の他の実施態様においては、 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-(CH_2)_mOCF_3$ 、 $-OCH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、 $-OCH_2$ フェニル、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mCO_2H$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)H$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_m$ アリール及び $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の一クラスにおいては、 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-(CH_2)_mOCF_3$ 、 $-OCH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、 $-OCH_2$ フェニル、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mCO_2H$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)H$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_m$ アリール及び $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$

10

20

30

40

50

、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。

【0077】

本発明の他の実施態様においては、各 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OCH}_2$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}$ アリール、 $-\text{OCH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ アリール及び $-(\text{CH}_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。

【0078】

本発明の他の実施態様においては、各 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OCH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ アリール及び $-(\text{CH}_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリール

から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 OH 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

10

20

30

40

50

【0079】

この実施態様のクラスにおいては、各 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-(CH_2)_mOCF_3$ 、 $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mOC_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCO_2H$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)H$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_m$ アリール及び $-(CH_2)_m$ ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され

、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

10

20

30

40

50

【0080】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^a は、独立して： $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-SC_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)C_2-6 \text{ シクロヘテロアルキル}$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_2-6 \text{ シクロヘテロアルキル}$ 、 $-C_2-6 \text{ シクロヘテロアルケニル}$ 、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-OC_1-6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_3-7 \text{ シクロアルキル}$ 、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-6 \text{ アルキル})$ 、 $-N$

(C_{1-6} アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

【0081】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^a は、独立して：ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-CO_2H$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル及びヘテロアリールから選

択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、フェニル及び CH_2 フェニルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 及び $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 及び $-\text{C}_{3-7}\text{シクロアルキル}$ から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 CH_2 は置換されないか、又は：オキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され；アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は：オキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 及びシクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

【0082】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^a は、独立して： F 、 Cl 、オキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ ピペリジン、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、 $[1, 6]$ -ジヒドロピリジン、フェニル、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール及びベンゾキサゾールからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキ

本発明の他の実施態様においては、各 R^b は、独立して：水素、-C₁-₆ アルキル、

40

—C₃—₆シクロアルキル、—C₃—₆シクロアルケニル、ハロゲン、—OH、—NO₂、—NH₂、—OC₁—₆アルキル、—(CH₂)_qCO₂H、—(CH₂)_qCO₂C₁—₆アルキル、—CF₃、—CN、—SO₂C₁—₆アルキル及び—(CH₂)_qCON(R^e)₂から選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。

【0084】

本発明の他の実施態様においては、各R^bは、独立して：水素、—C₁—₆アルキル、ハロゲン、—OH、—NO₂、—NH₂、—OC₁—₆アルキル、—(CH₂)_qCO₂H、—(CH₂)_qCO₂C₁—₆アルキル、—CF₃、—CN、—SO₂C₁—₆アルキル及び—(CH₂)_qCON(R^e)₂から選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。この実施態様の1クラスにおいては、各R^bは、独立して：水素、—C₁—₆アルキル、ハロゲン、—OH、—OC₁—₆アルキル、—(CH₂)_qCO₂H、—(CH₂)_qCO₂C₁—₆アルキル及び—CNから選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各R^bは、独立して：—C₁—₆アルキル、ハロゲン、—OH、—OC₁—₆アルキル、—(CH₂)_qCO₂H、—(CH₂)_qCO₂C₁—₆アルキル及び—CNから選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。このクラスの1サブクラスにおいては、各R^bは、独立して：—CH₃、—CH₂CH₃、クロロ、フルオロ、—OH、—OCH₃、—CO₂H、—CH₂CO₂H、—CO₂CH₃、—CH₂CO₂CH₂CH₃及び—CNから選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、各R^bは、独立して：—CH₃、—CH₂CH₃、クロロ、フルオロ、—OH、—OCH₃、—CO₂H、—CH₂CO₂H、—CO₂CH₃及び—CNから選択され、ここで、各CH₂及びアルキル炭素は置換されないか、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される。

【0085】

本発明の他の実施態様においては、各R^cは、独立して：ハロゲン、オキソ、—(CH₂)_rOH、—(CH₂)_rN(R^e)₂、—(CH₂)_rCN、—C₁—₆アルキル、—CF₃、—C₁—₆アルキル—OH、—OCH₂OC₁—₆アルキル、—(CH₂)_rOC₁—₆アルキル、—OCH₂アリール、—(CH₂)_rSC₁—₆アルキル、—(CH₂)_rC(O)R^f、—(CH₂)_rC(O)N(R^e)₂、—(CH₂)_rCO₂H、—(CH₂)_rCO₂R^f、—(CH₂)_rC₃—₇シクロアルキル、—(CH₂)_rC₂—₆シクロヘテロアルキル、—(CH₂)_rアリール及び—(CH₂)_rヘテロアリールから選択され、ここで、各CH₂は置換されないか、又はオキソ、—OH、—CN、—N(R^h)₂、—C₁—₆アルキル、—OC₁—₆アルキル、ハロゲン、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CO₂H、—CO₂C₁—₆アルキル、—C₃—₇シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、—OH、—CN、N(R^h)₂、—C₁—₆アルキル、—OC₁—₆アルキル、ハロゲン、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CO₂H、—CO₂C₁—₆アルキル、—C₃—₇シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、アルキルは置換されないか、又はオキソ、—OH、—CN、—N(R^h)₂、—C₁—₆アルキル、—OC₁—₆アルキル、ハロゲン、—CH₂F、—CHF₂、—CF₃、—CO₂H、—CO₂C₁—₆アルキル

、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^c は：オキソ、 $-(CH_2)_r CO_2H$ 及び $-(CH_2)_r CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択され：ここで、 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラス他のサブクラスにおいては、 R^c は：オキソ、 $-(CH_2)_r CO_2H$ 及び $-(CH_2)_r CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。このクラス他のサブクラスにおいては、 R^c は：オキソ、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラス他のサブクラスにおいては、 R^c は： $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラス他のサブクラスにおいては、 R^c は：オキソ、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択される。

10

20

【0086】

この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^c は、独立して： $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択され、ここで、 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1若しくは2個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 R^c は、独立して： $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2CH_3$ から選択される。

【0087】

本発明の他の実施態様においては、各 R^d は、独立して：水素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $-OH$ 、 $-(CH_2)_r C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_r$ アリール及び $-(CH_2)_r$ ヘテロアリールからなる群から選択され；ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の一クラスにおいては、各 R^d は、独立して：水素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $-OH$ からなる群から選択され；ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^d は、独立して： $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ からなる群から選択され；ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^d は、独立して：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $-OH$ からなる群から選択され；ここで、アルキ

30

40

50

ルは置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

【0088】

本発明の他の実施態様においては、各 R^e 、 R^g 及び R^h は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^e は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^g は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^h は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^g は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^h は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^h は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。

【0089】

本発明の他の実施態様においては、各 R^j は、独立して：水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)R^i$ 及び $-SO_2R^i$ から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^j は、独立して：水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^i$ 及び $-SO_2R^i$ から選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^j は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、アルキルは置換されないか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様の他のクラスにおいては、各 R^j は、独立して：水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。

【0090】

本発明の他の実施態様においては、各 R^f 及び R^i は、独立して： C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及

びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。この実施態様のクラスにおいては、各 R^f 及び R^i は、独立して： C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。

【0091】

この実施態様のクラスにおいては、各 R^f は、独立して： C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、各 R^f は、独立して： C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。

【0092】

このクラスの他のサブクラスにおいては、各 R^f は、独立して： C_{1-6} アルキル及び C_{3-7} シクロヘテロアルキルから選択され、ここで、アルキル及びシクロヘテロアルキルは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このサブクラスの一サブクラスにおいては、各 R^f は、独立して： C_{1-6} アルキル及びピペリジンから選択され、ここで、アルキル及びピペリジンは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このサブクラスの他のサブクラスにおいては、各 R^f は、独立して： CH_3 及びピペリジンから選択される。

【0093】

この実施態様の他のクラスにおいては、 R^i は、独立して： C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^i は、独立して： C_{1-6} アルキル及びアリールから選択され、ここで、アルキル及びアリールは置換されないか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 N

H₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ アルキル及び-C₃₋₇ シクロアルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。このサブクラスの一サブクラスにおいては、Rⁱは、独立して：C₁₋₆ アルキル及びフェニルから選択され、ここで、アルキル及びフェニルは置換されないか、又はオキソ、-OH、-CN、NH₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ アルキル及び-C₃₋₇ シクロアルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換される。

【0094】

本発明の他の実施態様においては、nは0、1、2、3又は4である。この実施態様の10
一クラスにおいては、nは1、2又は3である。この実施態様の他のクラスにおいては、nは0、1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、nは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、nは1である。この実施態様の他のクラスにおいては、nは2である。

【0095】

本発明の他の実施態様においては、mは0、1、2、3又は4である。この実施態様の1
一クラスにおいては、mは1、2又は3である。この実施態様の他のクラスにおいては、mは0、1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、mは0又は1である。この実施態様の他のクラスにおいては、mは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、mは1である。20

【0096】

本発明の他の実施態様においては、pは0、1、2又は3である。この実施態様の1
一クラスにおいては、pは1、2又は3である。この実施態様の他のクラスにおいては、pは0、1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、pは0又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、pは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、pは1である。この実施態様の他のクラスにおいては、pは2である。

【0097】

本発明の他の実施態様においては、qは0、1、2、3又は4である。この実施態様の1
一クラスにおいては、qは1、2又は3である。この実施態様の他のクラスにおいては、qは0、1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、qは1又は2である。30
この実施態様の他のクラスにおいてはqは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、qは1である。この実施態様の他のクラスにおいては、qは2である。

【0098】

本発明の他の実施態様においては、rは0、1又は2である。この実施態様の1
一クラスにおいては、rは0又は1である。この実施態様の他のクラスにおいては、rは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、rは1である。この実施態様の他のクラスにおいては、rは2である。

【0099】

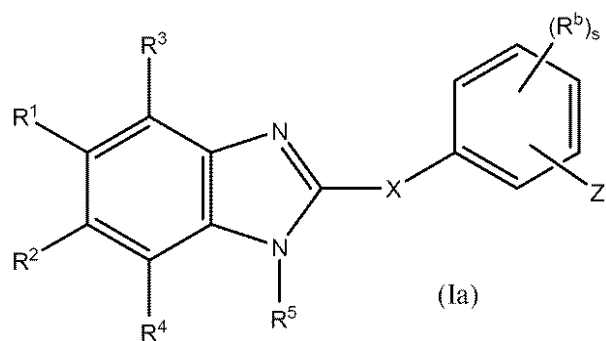
本発明の他の実施態様においては、sは0、1、2、3又は4である。この実施態様の1
一クラスにおいては、sは0、1、2又は3である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは0、1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは0又は1である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは1又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは0又は2である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは0である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは1である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは2である。この実施態様の他のクラスにおいては、sは3である。40

【0100】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 Ia：

【0101】

【化 3】



10

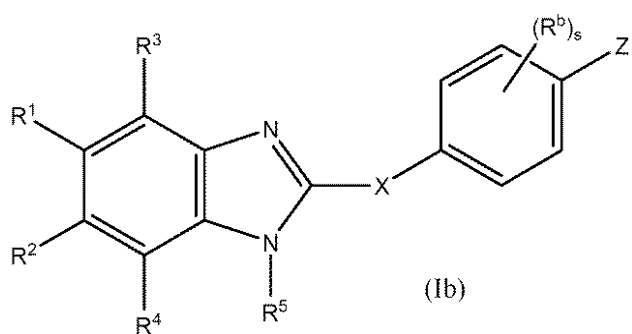
の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0102】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I b :

【0103】

【化 4】



20

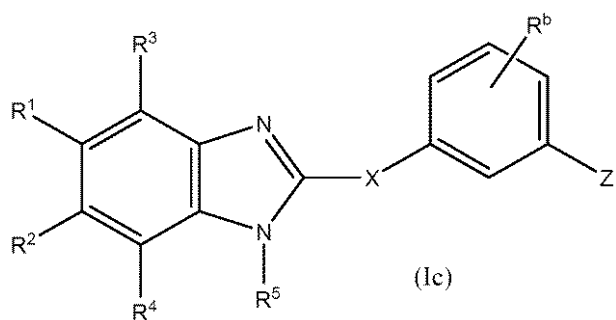
の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0104】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I c :

【0105】

【化 5】



30

の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

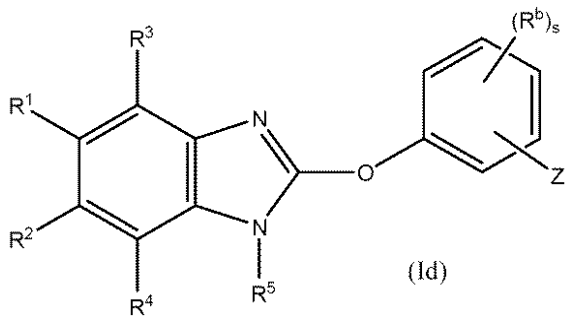
【0106】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I d :

【0107】

40

【化 6】



10

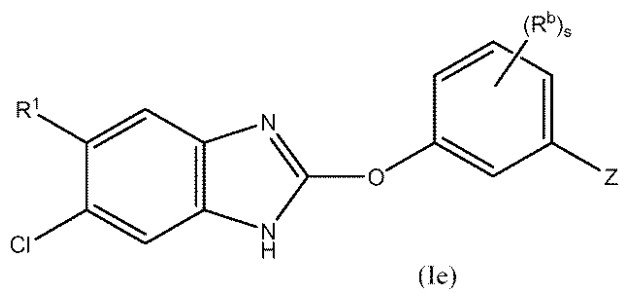
の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0108】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I e：

【0109】

【化 7】



20

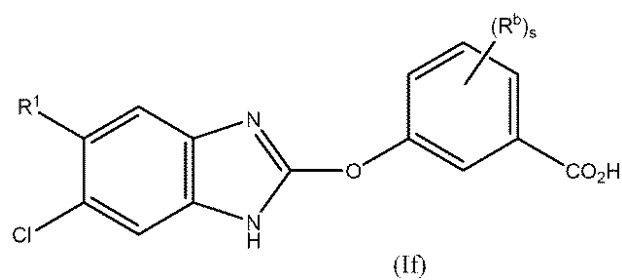
の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0110】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I f：

【0111】

【化 8】



30

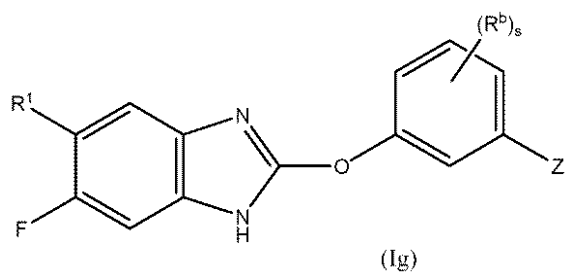
の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0112】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I g：

【0113】

【化 9】



40

の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

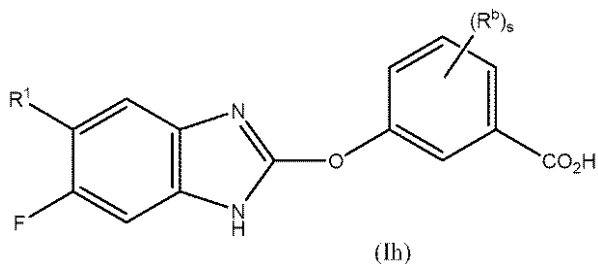
50

【0114】

本発明の他の実施態様においては、本発明は、構造式 I h :

【0115】

【化10】



10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0116】

構造式 I の化合物には、構造式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g 及び I h の化合物、並びに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物及び溶媒和物が含まれる。

【0117】

本発明の構造式 I a から I h の化合物の実施態様のクラスにおいては、 R^1 は：ピフェニル、アリール、ヘテロアリール及び $-C_2$ アルキニル-アリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され； R^2 はハロゲンであり； R^3 は水素又はハロゲンであり； R^4 は水素であり； R^5 は水素であり；X は $-O-$ であり；Y は、置換されないか、又は R^b から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されるフェニルであり；Z は $-CO_2H$ であり；各 R^a は、独立して：ハロゲン、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル及びアリールからなる群からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル及びアリールは置換されないか、又は：オキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換され；各 R^b は、水素、及び置換されないか又は 1 若しくは 2 個のハロゲンで置換される C_{1-6} アルキルから選択され、s は 0、1 又は 2 である。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^1 は：ピフェニル、アリール、ヘテロアリール及び $-C_2$ アルキニル-アリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 若しくは 4 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^1 は：ピフェニル、フェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され、ここで、各フェニル及びインドールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^2 は塩素又はフッ素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^3 は水素又はフルオロである。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^a は置換されないか、又は $-CH_2OH$ 及び $-OH$ から選択される置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、各 R^a は、独立して：フルオロ、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_2 OH$ 、 $-C(CH_3)_2 OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、シクロプロピル、ピロリジン及びフェニルからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又はオキソ、 $-(CH_2)_{0-3} OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CH$

20

30

40

50

F_2 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル及びフェニルは置換されないか、又は：オキソ、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換される。このクラスの一サブクラスにおいては、 R^a は置換されないか、又は $-CH_2OH$ 及び $-OH$ から選択される置換基で置換される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^b は、水素及び $-CH_3$ から選択される。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^b は水素である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 R^b は $-CH_3$ である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 s は1である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 s は1又は2である。このクラスの他のサブクラスにおいては、 s は2である。

10

【0118】

本発明の構造式IaからIhの化合物の実施態様の他のクラスにおいては、 R^1 は：ビフェニル、フェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニルフェニルから選択され、ここで、各フェニル及びインドールは置換されないか、又は R^a から独立して選択される1、2、3又は4個の置換基で置換され； R^2 は塩素又はフッ素であり； R^3 は水素又はフルオロであり； R^4 及び R^5 は水素であり； X は $-O-$ であり； Y は、置換されないか、又は R^b から選択される1個の置換基で置換されるフェニルであり； Z は $-CO_2H$ であり；各 R^a は、独立して：フルオロ、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、シクロプロピル、ピロリジン及びフェニルからなる群から選択され、ここで、各 CH_2 は置換されないか、又は $-CH_2OH$ 及び $-OH$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換され、ここでアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル及びフェニルは置換されないか、又は $-CH_2OH$ 及び $-OH$ から選択される1、2、3若しくは4個の置換基で置換され；各 R^b は $-CH_3$ であり； s は1である。

20

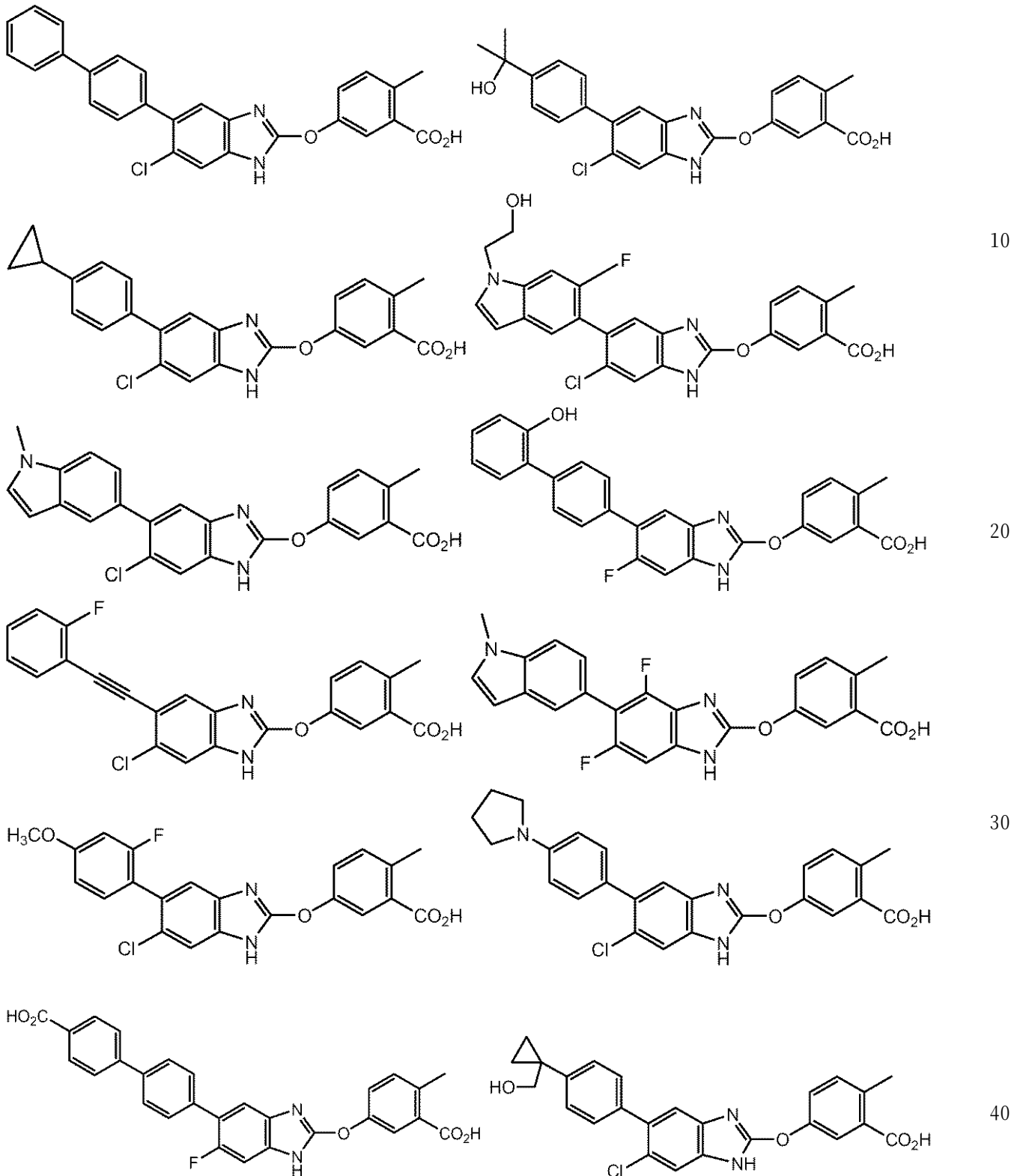
【0119】

例えば、AMP-プロテインキナーゼの活性化剤として有用である本発明の化合物の非限定的な具体例は、以下のベンゾイミダゾール及び薬学的に許容されるその塩である。

【0120】

30

【化 1 1】



【0121】

「アルキル」、並びにアルコキシ及びアルカノイルのような接頭辞「アルカ (alk)」を有する他の置換基は、直鎖若しくは分岐鎖又はそれらの組み合わせである、炭素 10 個以下の炭素鎖を意味する。アルキル基の具体例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-及び tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル等が含まれる。

【0122】

「アルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を含み、直鎖状又は分岐状又

はそれらの組み合わせであってもよい、炭素10個以下の炭素鎖を意味する。アルケニルの具体例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が含まれる。本発明の一実施態様においては、アルケニルはビニルである。

【0123】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、直鎖状又は分枝状又はそれらの組み合わせであってもよい、炭素10個以下の炭素鎖を意味する。アルキニルの具体例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が含まれる。本発明の一実施態様においては、アルキニルはエチニルである。

【0124】

「シクロアルキル」は、それぞれが3~14個の炭素原子を有する、単環式又は二環式の環状又は架橋した飽和炭素環を意味する。シクロアルキルの具体例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びデカヒドロナフチル等が含まれる。本発明の一実施態様においては、シクロアルキルはシクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される。本発明の他の実施態様においては、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される。

【0125】

「シクロアルケニル」は、それぞれが3~14個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二重結合を含む、非芳香族単環式又は二環式の環状又は架橋した炭素環を意味する。シクロアルキルの具体例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル等が含まれる。

【0126】

「シクロヘテロアルキル」は、それぞれが2~14個の炭素原子を有し、N、NH、O及びSから選択される1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を含む、非芳香族単環式又は二環式の環状又は架橋した飽和炭素環を意味する。シクロヘテロアルキルの具体例には、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ペルヒドロアゼピニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、オキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1,3-ジオキサソラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、ジオキシドイソチアゾリジニル、アザシクロヘプチル、ジアゾビシクロ[3.2.1]-オクタニル及びヘキサヒドロインドゾリルが含まれる。シクロヘテロアルキル環は、環炭素及び/又は環窒素上で置換されてもよい。本発明の一実施態様においては、シクロヘテロアルキルは、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジン、1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン、チアゾリジン、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン、イミダゾリジン及びヒダントイン等から選択される。本発明の他の実施態様においては、シクロヘテロアルキルは：モルホリン、ピロリジン、ピペラジン及びピペリジンから選択される。本発明の他の実施態様においては、シクロヘテロアルキルはイミダゾリジンである。

【0127】

「シクロヘテロアルケニル」は、それぞれが少なくとも1個の二重結合を含む2~14個の炭素原子を有し、N、NH、O及びSから選択される1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を含む非芳香族単環式又は二環式の環状又は架橋した環を意味する。シクロヘテロアルケニルの具体例には、1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、1,2,4-チアジアゾール-5-オン、1,2,4-トリアゾール-3-オン及び1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール及び[1,6]-ジヒドロピリジン等が含まれる。本発明の一実施態様においては、シクロヘテロアルケニルはジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾールである。本発明の他の実施態様においては、シクロヘテロアルケニルは[1,6]-ジヒドロピリジンである。

10

20

30

40

50

【0128】

「アリール」は、5～14個の炭素原子を含み、環の少なくとも1個が芳香族である、単環式、二環式又は三環式系を意味する。従って、アリールには、シクロアルキル又はシクロアルケニル環のような、非芳香族環と縮合した芳香族環における環系が含まれる。アリールの具体例には、フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インダン及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン等が含まれる。本発明の一実施態様においては、アリールは、フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インダン及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンである。本発明の他の実施態様においては、アリールは、フェニル、ナフタレン、インダン及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンである。この実施態様のクラスにおいては、アリールはフェニル及びナフタレンである。この実施態様の他のクラスにおいては、アリールはフェニルである。この実施態様の他のクラスにおいては、アリールはナフタレンである。

10

【0129】

「ヘテロアリール」は、5～14個の炭素原子を含み、N、NH、O及びSから選択される1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を含み、少なくとも1個のヘテロ原子を含む、環が芳香族である、単環式、二環式又は三環式系を意味する。従って、ヘテロアリールには、芳香族ヘテロ原子を含む環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルケニル環のような非芳香族環と縮合した環系が含まれ、アリール環が、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルケニル環のような非芳香族ヘテロ原子を含む環と縮合した環系も含まれる。ヘテロアリールの具体例には：ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾイソオキサゾール、オキサゾール、フラン、ベンゾキサゾール、イソオキサゾール、インドリン、イソインドリン、テトラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラゾール、イミダゾピリジン、ベンゾジオキソール、ジヒドロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキソール、ベンゾジオキシン、ピロロピリジン、トリアゾロピリジン、ジヒドロピリドオキサジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシクロペンタインドール、テトラヒドロキノキサリン及びテトラヒドロピリジンが含まれる。本発明の一実施態様においては、ヘテロアリールは：イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [d] イソオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、ベンゾ [1, 4] ジオキシン、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、1, 6-ジヒドロ-ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、3, 4-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから選択される。本発明の他の実施態様においては、ヘテロアリールはテトラゾールである。他の実施態様においては、ヘテロアリールは：ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール及びベンゾキサゾールから選択される。本発明の他の実施態様においては、ヘテロアリールはテトラゾールである。

20

30

40

【0130】

ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。本発明の一実施態様におい

50

ては、ハロゲン、フッ素、塩素及び臭素から選択される。

【0131】

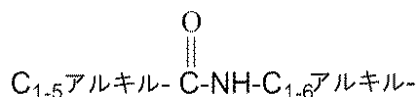
任意の変数（例えば、 R^1 、 R^a 等）が、任意の構成又は構造式 I において 2 回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現における定義とは独立している。また、置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基変数中の結合と交差する、曲がった線は、結合ポイントを表す。

【0132】

本明細書を通して用いられる標準的命名法の下、指定される側鎖の末端部分を最初に記載し、次いで隣接する官能基を連結部分に向かって記載する。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、

【0133】

【化 12】



と同等である。

【0134】

本発明の化合物の選択において、当業者は、種々の置換基、すなわち、 R^1 、 R^2 等が、化学構造の連結性及び安定性の周知の原則に従って選択されることを認識するであろう。

【0135】

「置換される」なる用語は、名前がついた置換基による複数の置換の度合いを含むと考えられるであろう。複数の置換基の部位が開示されているか又は請求の範囲に記載される場合、置換化合物は、1 個以上の開示されているか又は請求の範囲に記載される置換基部位、1 個又は複数により独立して置換され得る。独立して置換されるとは、（2 個以上の）置換基が同一であっても異なってもよいことである。

【0136】

式 I の化合物は、1 個以上の不斉中心を含んでいてもよく、従って、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、構造式 I の化合物のこのような全ての異性体形態を含むことを意味する。

【0137】

本明細書に開示された化合物のいくつかはオレフィン二重結合を含んでおり、特に示さない限りは E 及び Z 幾何異性体を含むことを意味する。

【0138】

互変異性体は、化合物の 1 個の原子から化合物の他の原子への急速なプロトンシフトされる化合物として定義される。本明細書に開示された化合物のいくつかは、水素の異なる結合点を有する互変異性体として存在し得る。このような例は、ケト-エノール互変異性体として知られている、ケト体とそのエノール型である。個々の互変異性体及びその混合物は、式 I の化合物に含まれる。

【0139】

式 I の化合物は、例えば、MeOH 若しくは酢酸エチル又はそれらの混合物のような適切な溶媒からの分別結晶により、鏡像異性体のジアステレオ異性体の対に分離することができる。このようにして得られた鏡像異性体の対は、従来手段、例えば、分割剤として光学的に活性なアミンを用いるか、又はキラル HPLC カラムにより、個々の立体異性体に分離することができる。

【0140】

また、一般式 I の化合物の任意の鏡像異性体は、光学的に純粋な出発原料又は公知の立体配置の試薬を用いた立体特異的合成により得ることができる。

【0141】

更に、本発明の化合物についての結晶形のいくつかは多形として存在し、それ自体本発明に含まれることが意図される。更に、本発明の化合物のいくつかは、水又は通常の有機溶媒とともに溶媒和物を生成し得る。このような溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。

【0142】

一般に、本発明の化合物は、鏡像異性的に純粋な製剤として投与されることが好ましい。ラセミ混合物は、多くの従来の方法のいずれかにより、個々の鏡像異性体に分離することができる。これらには、キラルクロマトグラフィー、キラルな補助剤による誘導体化、それに続くクロマトグラフィー又は結晶化による分離、並びにジアステレオマー塩の分別結晶が含まれる。

10

【0143】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、無機又は有機塩基、並びに無機又は有機酸を含む、薬学的に許容される無毒の塩基又は酸から調製される塩を意味する。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。特に好ましくは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩である。薬学的に許容される有機の無毒の塩基に由来する塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンのような、一級、二級及び三級アミン、環状アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン及びイオン交換樹脂が含まれる。「薬学的に許容される塩」なる用語には、溶解性又は加水分解性を修飾するための剤形として用いることができ、又は徐放性若しくはプロドラッグ製剤中で用いることのできる、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、メチル臭化物、臭化物、メチル硝酸塩、エデトカルシウム塩、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムチン酸塩、炭酸塩、ナブシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストレート、パルミチン酸塩、エシレート、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニレート、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクレート、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオダイド、乳酸塩、パノエート、吉草酸塩のような、全ての許容される塩が更に含まれる。

20

30

40

【0144】

本明細書で用いられる場合、式 I の化合物への言及は、薬学的に許容される塩をも含むことが理解されるであろう。

【0145】

本発明の化合物は、AMP-活性化プロテインキナーゼの活性化剤である。本発明の治療法は、そのような治療を必要とする患者に、AMP-活性化プロテインキナーゼを活性化させる本発明の化合物の、無毒の治療的有効量を投与することにより、AMPK-活性化プロテインキナーゼを活性化し、AMPK活性化プロテインキナーゼが介在する疾患を治療する方法を含む。

【0146】

50

AMP-活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は、触媒 α ブユニット、並びに調節 β 及び γ サブユニットからなるヘテロ三量体酵素である。 α 及び β の両方のサブユニット ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 及び $\beta 2$) のイソ型をコードする 2 種の遺伝子、並びに 12 種の可能なヘテロ三量体の組み合わせを誘導する γ サブユニット ($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 及び $\gamma 3$) のイソ型をコードする 3 種の遺伝子がある。 $\alpha 2$ イソ型は骨格及び心筋 AMPK 内に優位に見られ、 $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ イソ型は、いずれも肝臓 AMPK 内に優位に見られるが、膵臓島 β -細胞内では、 $\alpha 1$ イソ型 AMPK が優位である。特に、構造式 I の化合物は AMP-活性化プロテインキナーゼのヘテロ三量体の少なくとも 1 種の活性化剤である。

【0147】

「活性化剤」は、完全にリン酸化された AMPK の活性 (下流基質のリン酸化) を上昇するか、AMPK のリン酸化を上昇する化合物である。

【0148】

本発明の化合物は、2 型糖尿病、インシュリン抵抗性、高血糖症、肥満症、高インシュリン血症、グルコース耐性異常、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、高血圧、肝臓におけるグルコース産生の増加、高血中グルコース濃度、非アルコール依存性脂肪性肝炎、虚血再灌流障害に対する防御、脂質異常症、血漿トリグリセリドレベルの上昇、遊離脂肪酸レベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、高レベルの低密度リポ蛋白質 (LDL)、低レベルの高密度リポ蛋白質 (HDL) のような脂質障害が含まれるが、これらに限定されない、AMP-活性化プロテインキナーゼの活性に応答する疾患、障害及び病状の治療及び予防に有効である。本発明の化合物は、癌、低酸素症及びグルコシルチコイド誘発性アポトーシスの治療にも有用である。

【0149】

治療を必要とする患者への治療的有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩の投与により、1 種以上の以下の疾患 (1) 非インシュリン依存性糖尿病 (2 型糖尿病) ; (2) 高血糖症 ; (3) メタボリックシンドローム ; (4) 肥満症 ; (5) 高コレステロール血症 ; (6) 高トリグリセリド血症 (トリグリセリドを豊富に含むリポタンパク質の濃度の上昇) ; (7) 混合型又は糖尿病性脂質異常症 ; (8) 低 HDL コレステロール ; (9) 高 LDL コレステロール ; (10) アテローム性動脈硬化症 ; 及び (11) 高血圧症が治療され得る。

【0150】

また、式 I の化合物は、前記疾患の 1 種以上を治療するための薬物の製造においても用いることができる。

【0151】

本発明の化合物の使用の一実施態様は、治療を必要とする患者に治療的有効量を投与することによる、1 種以上の以下の疾患 : (1) 2 型糖尿病 ; (2) 高血糖症 ; (3) メタボリックシンドローム ; (4) 肥満症 ; (5) 高コレステロール血症 ; 及び (6) 高血圧症の治療に関する。前記化合物は、1 種以上のこれらの疾患の治療において用いられる医薬の製造のためにも用いることができる。

【0152】

前記化合物は、糖尿病患者、並びにグルコース耐性を損ない及び／又は前糖尿病症状にある非糖尿病患者においてグルコース及び脂質を減少させるのに有効であることが期待される。前記化合物は、糖尿病又は前糖尿病患者においてしばしば発生する血清グルコース濃度の変化を調節することにより、これらの患者においてしばしば発生する高インシュリン血症を改善し得る。前記化合物は、インシュリン抵抗性治療又は減少にも有効である。前記化合物は、妊娠性糖尿病の治療又は予防にも有効である。

【0153】

本明細書に開示されている化合物、組成物、方法及び薬物は、メタボリックシンドロームと関連する不利な後遺症の危険を減少し、アテローム性動脈硬化症の発症の危険性を減少し、アテローム性動脈硬化症の発症を遅延し、及び／又はアテローム性動脈硬化症の後遺症の危険性を減少するのにも有効であり得る。アテローム性動脈硬化症の後遺症には、

10

20

30

40

50

狭心症、跛行、心臓麻痺、脳卒中及びその他が含まれる。高血糖症を制御下に維持することにより、前記化合物は血管再狭窄及び糖尿病性網膜症の遅延又は予防にも効果的であり得る。

【0154】

1型糖尿病の治療に有用であるか、2型糖尿病を患っている患者がインシュリン治療を必要とすることを遅延又は防止するように、本発明の化合物は、 β -細胞の機能の向上又は回復にも有用性を有している。

【0155】

本発明の化合物を用いた、他の治療の可能な成果には：1) 脂肪酸合成の減少；2) 脂肪酸酸化及びケトン体生成の増加；3) コレステロール合成、脂質生成、トリグリセリド合成の減少；4) 血中グルコースレベル及び濃度の減少；5) グルコース恒常性の改善；6) グルコース代謝の正常化；7) 血圧の低下；8) HDLの増加；9) 血漿トリグリセリドの減少；10) 遊離脂肪酸の減少；11) 肝臓グルコース生成の減少；12) インシュリン作用の改善；13) 血圧の低下；14) インシュリン感受性の改善；15) 肝臓グルコース産生の抑制；15) デノボにおける脂質生合成の阻害；16) 筋肉グルコース摂取の促進；17) 膵臓 β 細胞によるインシュリン分泌の調節；及び16) 体重の増加が含まれるが、これらに限定されない。

【0156】

前記化合物は、1種以上の以下の疾患：すなわち(1) 2型糖尿病(非インシュリン依存性糖尿病又はNIDDMとしても知られている)、(2) 高血糖症、(3) グルコース耐性の障害、(4) インシュリン抵抗性、(5) 肥満症、(6) 脂質障害、(7) 脂質異常症、(8) 高脂血症、(9) 高トリグリセリド血症、(10) 高コレステロール血症、(11) 低HDLレベル、(12) 高LDLレベル、(13) アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、(14) 血管再狭窄、(15) 腹部肥満症、(16) 網膜症、(17) メタボリックシンドローム、(18) 高血圧(高血圧症)、及び(19) インシュリン抵抗性の治療に有効である。

【0157】

本発明の一態様は、式Iを有する化合物の治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、混合型又は糖尿病性脂質異常症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDLレベル、高LDLレベル、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療及び抑制のための方法を提供する。前記化合物は、単独で用いることができ、又は有利には、コレステロール生合成阻害剤、特に、ラバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン又はZD-4522のようなHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と一緒に投与してもよい。前記化合物は、コレステロール吸収阻害剤(例えば、スタノールエステル、チクエシドのようなステロールグリコシド、エゼチミブのようなアゼチジノン)、ACAT阻害剤(アバシミブ等)、CETP阻害剤(トルセトラピブ等、並びにWO2005/100298, WO2006/014413及びWO2006/014357に開示された化合物)、ナイアシン及びナイアシン受容体アゴニスト、胆汁酸抑制剤、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害剤、及び胆汁酸再取り込み阻害剤のような、他の脂質低下薬と組み合わせて有利に用いることもできる。これらの併用療法は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高LDL及び低HDLからなる群から選択される1種以上の病状の治療又は抑制に有効であり得る。

【0158】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、2型糖尿病の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、2型糖尿病を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、糖尿病関連疾患の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本

発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、前糖尿病患者における糖尿病の治療及び予防のための方法及び薬物にも関する。

【0159】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、肥満症の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、肥満症を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、肥満症関連疾患の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、過体重患者における肥満症の治療及び予防のための方法及び薬物にも関する。前記化合物は、肥満症関連疾患又は過剰食物摂取と関連する摂食障害、並びに左心室肥大を含む、それらに関連する合併症、並びにイヌ及びネコを含む他の哺乳動物種における肥満症の治療又は予防にも有用である。

10

【0160】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、高血糖症の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、高血糖症を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて、本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。

【0161】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、インシュリン抵抗性の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、インシュリン抵抗性を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて、本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。

20

【0162】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、脂質障害の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、脂質障害を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、脂質異常症及び脂質障害関連疾患の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。

30

【0163】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、アテローム性動脈硬化症の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、アテローム性動脈硬化症を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、アテローム性動脈硬化症関連疾患の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。

40

【0164】

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、高血圧症の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、高血圧症を治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有効量と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、高血圧症関連疾患の治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を、単独で又は組み合わせて投与することによる、前高血圧症患者における高血圧症の治療及び予防のための方法及び薬物にも関する。

【0165】

50

本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる、メタボリックシンドロームの治療、制御又は予防のための方法及び薬物にも関する。本発明は、メタボリックシンドロームを治療するのに有用であることが知られている他の薬剤の治療的有效量と組み合わせることで本発明の化合物を投与することによる、前記病状の治療のための方法及び薬物にも関する。

【0166】

本明細書で用いられる場合、「糖尿病」なる用語には、インシュリン依存性糖尿病（すなわち、I D D M、1型糖尿病としても知られている）及び非インシュリン依存性糖尿病（すなわち、N I D D M、2型糖尿病としても知られている）のいずれもが含まれる。1型糖尿病又はインシュリン依存性糖尿病は、グルコース利用を調整するホルモン、インシュリンの絶対的欠乏の結果である。2型糖尿病又はインシュリン非依存性糖尿病（すなわち、非インシュリン依存性糖尿病）は、正常、又は高いインシュリンレベルでさえ発生する場合があります、インシュリンに対して適切に応答する組織の無能の結果であると思われる。ほとんどの2型糖尿病は肥満でもある。本発明の組成物は、1型及び2型糖尿病のいずれをも治療するのに有用である。「肥満症と関連する糖尿病」なる用語は、肥満症により引き起こされるか、又は肥満症に起因する糖尿病を意味する。前記組成物は、特に2型糖尿病を治療するのに有効である。本発明の組成物は、妊娠性糖尿病の治療及び／又は予防にも有用である。

【0167】

糖尿病は、 126 mg/dL 以上の空腹時血漿グルコースレベルにより特徴づけられる。糖尿病患者は、 126 mg/dL 以上の空腹時血漿グルコースレベルを有する。前糖尿病（プレ糖尿病）患者の幾人かは、前糖尿病に苦しんでいる。前糖尿病は、 110 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満の、悪化した空腹時血漿グルコース（F P G）レベル；又は悪化したグルコース耐性；又はインシュリン抵抗性により特徴づけられる。前糖尿病患者は、悪化した空腹時グルコース（ 110 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満の空腹時血漿グルコース（F P G）レベル）；悪化したグルコース耐性（2時間の血漿グルコースレベルが $\geq 140\text{ mg/dL}$ であり、 $< 200\text{ mg/dL}$ である）；又はインシュリン抵抗性を有し、糖尿病を発症する危険性の増大をもたらす患者である。

【0168】

糖尿病の治療は、糖尿病の患者を治療するための本発明の化合物又は組成物の投与を意味する。治療の1つの成果は、グルコースレベルが上昇した患者におけるグルコースレベルの低下であるかもしれない。治療の他の成果は、インシュリンレベルが上昇した患者におけるインシュリンレベルの低下であるかもしれない。治療の他の成果は、血漿トリグリセリドが上昇した患者における血漿トリグリセリドの低下であるかもしれない。治療の他の成果は、高いL D Lコレステロールレベルの患者におけるL D Lコレステロールの低下である。治療の他の成果は、低いH D Lコレステロールレベルの患者におけるH D Lコレステロールの上昇であるかもしれない。治療の他の成果はインシュリン感受性の上昇である。治療の他の成果は、グルコース耐性異常の患者における、グルコース耐性の向上であるかもしれない。治療の更に他の成果は、インシュリン抵抗性が増大又はインシュリンのレベルが増加した患者における、インシュリン抵抗性の低下であるかもしれない。糖尿病、特に肥満症と関連する糖尿病の予防は、治療を必要とする患者における、糖尿病の発症を予防するための本発明の化合物又は組成物の投与を意味する。糖尿病の予防を必要とする患者は、過体重又は肥満である、前糖尿病症状の患者である。

【0169】

「糖尿病関連疾患」なる用語は、糖尿病と関連して引き起こされ、起因する疾患を意味すると理解されるであろう。糖尿病関連疾患の具体例には、網膜損傷、腎臓疾患及び神経障害が含まれる。

【0170】

本明細書で用いられる場合、「アテローム性動脈硬化症」なる用語は、医学の関連分野において開業している医師により認識かつ理解される、血管の疾患及び病状を包含する。

アテローム性動脈硬化症、冠状動脈障害（冠状動脈疾患又は虚血性心疾患としても知られている）、脳血管疾患及び末梢血管疾患は、全てアテローム性動脈硬化症の臨床症状であり、それ故、「アテローム性動脈硬化症」及び「アテローム性動脈硬化症疾患」に包含される。治療的有効量の抗高血圧薬と組み合わせた、治療的有効量の抗肥満症薬を含む併用剤は、冠状動脈障害イベント、脳血管イベント又は間欠性跛行の発症又は再発の可能性の危険性を予防又は減少するために投与し得る。冠状動脈障害イベントは、CHD死、心筋梗塞（すなわち、心発作）及び冠血行再建術を含むことを意図する。脳血管イベントは、虚血性又は出血性脳卒中（脳血管性偶発症状としても知られている）、並びに一過性脳虚血発作を含むことを意図する。間欠性跛行は末梢血管疾患の臨床症状である。本明細書で用いられる場合、「アテローム性動脈硬化症イベント」なる用語は、冠状動脈障害イベント、脳血管イベント及び間欠性跛行を含むことを意図する。1種以上の非致命的アテローム性動脈硬化症疾患イベントを以前に経験した人は、存在するそのようなイベントの再発の可能性を有する人である。「アテローム性動脈硬化症関連疾患」なる用語は、アテローム性動脈硬化症と関連して引き起こされ、又は起因する疾患を意味することが理解されるであろう。

10

【0171】

本明細書で用いられる場合、「高血圧症」なる用語には、原因が知られていないか、又は心臓及び血管の両者の変化のような1以上の原因による本態性高血圧症又は原発性高血圧症；並びに原因が知られている続発性高血圧が含まれる。続発性高血圧症の原因には、肥満症；腎臓疾患；ホルモン障害；経口避妊薬、コルチコステロイド、シクロスポリンのような特定の薬物の使用が含まれるが、これらに限定されない。「高血圧症」なる用語には、収縮期及び拡張期血圧のいずれもが上昇する（ $\geq 140 \text{ mmHg} / \geq 90 \text{ mmHg}$ ）高血圧、収縮期血圧のみが 140 mmHg 以上に上昇するが、拡張期血圧が 90 mmHg 未満である、特異な収縮期高血圧が含まれる。正常な血圧は、 120 mmHg 未満の収縮期血圧及び 80 mmHg 未満の拡張期血圧であると定義され得る。高血圧患者は、血圧の高い患者である。前高血圧患者は、血圧が、 $120 \text{ mmHg} \sim 80 \text{ mmHg}$ 、及び $139 \text{ mmHg} \sim 89 \text{ mmHg}$ の間の患者である。治療の1つの成果は、高い血圧の患者における血圧の低下である。高血圧症の治療は、高血圧患者における高血圧症を治療するための本発明の化合物及び組成物の投与を意味する。高血圧症関連疾患の治療は、高血圧関連疾患の治療のための本発明の化合物又は組成物の投与を意味する。高血圧症又は高血圧症関連疾患の予防は、高血圧症又は高血圧症関連疾患の発症を予防するための前高血圧症患者への本発明の組成物の投与を意味する。本明細書における高血圧症関連疾患は、高血圧と関連して引き起こされ、又は起因する。高血圧症関連疾患の具体例には、心疾患、心不全、心発作、腎不全及び脳卒中が含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0172】

脂質異常症及び脂質障害は、1種以上の脂質（即ち、コレステロール及びトリグリセリド）、及び／又はアポリポ蛋白質（すなわち、アポリポ蛋白質A、B、C及びE）、及び／又はリポ蛋白質（すなわち、LDL、VLDL及びIDLのような、脂質が血中に循環するのを可能にする脂質及びアポリポ蛋白質により生成される高分子複合体）の異常な濃度により特徴づけられる種々の病状を含む、脂質代謝の疾患である。高脂血症は、異常に高レベルの脂質、LDL及びVLDLコレステロール、及び／又はトリグリセリドと関連する。脂質異常症の治療は、脂質異常症の患者への本発明の組成物の投与を意味する。脂質異常症の予防は、前脂質異常症患者への本発明の組成物の投与を意味する。前脂質異常症患者は、まだ脂質異常症でない、正常な脂質レベルよりも高い患者である。

40

【0173】

「脂質異常症関連疾患」及び「脂質障害関連疾患」なる用語は、脂質異常症又は脂質障害と関連して引き起こされ、又は起因する疾患を意味することが理解されるであろう。脂質異常症関連疾患及び脂質障害関連疾患の具体例には、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高密度リポ蛋白質（HDL）レベルの低下、低密度リポ蛋白質（LDL）レベルの血漿濃度中の上昇、アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、冠状動

50

脈又は頸動脈疾患、心発作及び脳卒中が含まれるが、これらに限定されない。

【0174】

本明細書で用いられる場合、「肥満症」なる用語は、過剰な体脂肪がある状態である。肥満の運用上の定義は、1平方メートルあたりの体重 (kg/m^2) として計算されるボディ・マス・インデックス (BMI) に基づく。「肥満症」は、患者が $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のボディ・マス・インデックス (BMI) を有し、それ以外は健康である状態か、又は患者が $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有し、少なくとも1つの併存疾患を有する状態を意味する。「肥満患者」は、 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のボディ・マス・インデックス (BMI) を有し、それ以外は健康な患者であるか、又は $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有し、少なくとも1つの併存疾患を有する患者である。過体重患者は、肥満症の危険性のある患者である。「肥満症の危険性のある患者」は、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2 \sim 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満の BMI を有し、それ以外は健康な患者であるか、又は $25 \text{ kg}/\text{m}^2 \sim 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満の BMI を有し、少なくとも1つの併存疾患を有する患者である。

10

【0175】

肥満に関連するリスクの増大は、アジア人においては、より低いボディ・マス・インデックス (BMI) で発生する。日本を含むアジアの国々においては、「肥満」は、少なくとも1種の肥満誘発性又は肥満関連の併存疾患を有し、体重の低下を要するか、又は体重減少によって改善される患者が、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有する状態を意味する。日本を含むアジアの国々においては「肥満患者」は、少なくとも1つの肥満誘発性又は肥満関連の併存疾患を有し、体重の低下を要するか、又は体重減少によって改善される患者であって、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有する患者を意味する。アジア太平洋地域においては、「肥満のリスクのある患者」は、 $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ より大きく $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満の BMI を有する患者である。

20

【0176】

本明細書で用いられる場合、「肥満」なる用語は、肥満の上記の定義のすべてを包含することを意味する。

【0177】

肥満誘発性又は肥満関連の併存疾患には、糖尿病、非インシュリン依存性2型糖尿病、肥満症関連糖尿病、グルコース耐性異常、空腹時血糖異常、インシュリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧、肥満症関連高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群、脂肪肝、脳梗塞、脳血栓症、一過性脳虚血発作、整形外科的障害、変形性関節炎、腰痛、月経異常及び不妊症が含まれるが、これらに限定されない。特に、併存疾患には：高血圧症、高脂血症、脂質異常症、グルコース耐性異常、心血管系疾患、睡眠時無呼吸及び他の肥満関連症状が含まれる。

30

【0178】

肥満症及び肥満症関連疾患の「治療」は、本発明の化合物を投与して、肥満症患者体重を低減又は維持することを意味する。治療の一つの成果は、本発明の化合物投与直前ににおける患者の体重と比較した肥満患者の体重の減少であり得る。治療の他の成果は、食事、運動又は薬物療法の成果として以前に失われた体重が戻ることを防止することであり得る。治療の更に他の成果は、肥満症関連疾患の発生及び／又は重症度の低下であり得る。この治療は、総食物摂取の減少、若しくは炭水化物又は脂肪のような食事の特定の成分の摂取の減少を含む患者の食物又はカロリー摂取の減少；及び／又は栄養素吸収の障害；及び／又は代謝速度低下の障害；並びに治療を必要とする患者の減量を適切に生じることでもある。この治療は、代謝速度の減少の抑制ではなく、又はそれに加えて代謝速度の上昇等の代謝速度の変化；及び／又は通常は体重の減少によって生じる代謝抵抗性の最小化を生じることでもある。

40

【0179】

肥満症及び肥満症関連障害の「予防」は、本発明の化合物を投与して、肥満のリスクのある患者の体重を減少又は維持することを意味する。予防の一つの成果は、本発明の化合物の投与直前ににおける患者の体重と比較した肥満のリスクのある患者の体重の減少であり

50

得る。予防の他の成果は、食事、運動又は薬物療法の成果として以前失われた体重が戻ることを防止することであり得る。予防の更に他の成果は、肥満のリスクのある患者における肥満発症の前に投与を行った場合の肥満発生の防止であり得る。予防の他の成果は、肥満のリスクのある患者における肥満発症の前に投与を行った場合の肥満症関連障害の発生及び／又は重症度の低下であり得る。更に、すでに肥満である患者において治療を開始する場合、このような治療は、限定されないがアテローム性動脈硬化、2型糖尿病、多嚢胞性卵巣、心血管疾患、変形性関節症、皮膚障害、高血圧、インシュリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症及び胆石症のような肥満症関連障害の発症、進行又は重症度を防止することであり得る。

【0180】

本明細書における肥満症関連障害は、肥満に付随するか又は肥満を原因とし、又は肥満の結果として生じる。肥満症関連疾患の具体例には、過食、食欲亢進症、高血圧、糖尿病、血漿インシュリン濃度及びインシュリン抵抗性の向上、脂質異常症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心疾患、異常心拍及び不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈性心疾患、突然死、卒中、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プレーダー・ウィリィ症候群、フレーリッヒ症候群、GH欠損事象、正常変異体不足体質、ターナー症候群、並びに代謝活性の低下、又は、例えば、急性リンパ芽球白血病の小児では全無脂肪重量の割合として表される安静時エネルギー消費の減少を示すその他の病的症状が含まれる。肥満症関連疾患の他の具体例は、X症候群として知られるメタボリックシンドローム、インシュリン抵抗性症候群、不妊症、男性における性機能不全症、女性における多毛症のような性機能及び生殖機能の不全、肥満関連胃食道逆流のような胃腸の運動障害、肥満低換気症候群（ピクウィック症候群）のような呼吸障害、心血管障害、全身脈管系炎症のような炎症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、背下部疼痛、胆嚢病、痛風及び腎臓癌である。本発明の化合物は、左心室肥大の危険抑制のような肥満症の副作用の危険の抑制にも有用である。

【0181】

式Iの化合物はまた、ネコ及びイヌにおいて肥満及び肥満関連障害を治療又は予防するのにも有用である。従って、「哺乳動物」なる用語は、ネコ及びイヌのような愛玩動物を包含する。

【0182】

X症候群としても知られている「メタボリックシンドローム」なる用語は、Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. E. S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359において定義されている。要約すると、人が、以下の疾患、すなわち：腹部肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧及び高い空腹時血漿グルコースの3種以上を有する場合、人はメタボリックシンドロームを有すると定義される。これらについての判断基準は、ATP-IIIに定義されている。メタボリックシンドロームの治療は、メタボリックシンドロームを患っている患者への本発明の組成物の投与を意味する。メタボリックシンドロームの予防は、メタボリックシンドロームを定義する疾患の2種を有する患者への本発明の組成物の投与を意味する。メタボリックシンドロームを定義する疾患の2種を有する患者は、メタボリックシンドロームを定義する疾患の2種を発症しているが、メタボリックシンドロームを定義する疾患の3種以上をまだ発症していない患者である。

【0183】

左心室肥大（LVH）は、左心室マスインデックス（LVMI）及び相対壁厚（RWT

）に基づいて定義される。左心室マスインデックスは、平方メートル（ m^2 ）で表した体表面積で割ったグラムで表した左心室の質量として定義される。相対壁厚は、 $2 \times$ 後部壁厚／左心室の拡張周期径として定義される。LVMIの正常値は、通常は85であり、正常なRWTは約0.36である。男性のLVH患者は $131 \text{ g} / \text{m}^2$ を超えるLVMIを有し；女性のLVH患者は $100 \text{ g} / \text{m}^2$ を超えるLVMIを有している。LVMI値が上昇した患者は $85 \text{ g} / \text{m}^2 \sim 131 \text{ g} / \text{m}^2$ のLVMIを有する男性、又は $85 \text{ g} / \text{m}^2 \sim 100 \text{ g} / \text{m}^2$ のLVMIを有する女性患者である。

【0184】

心臓肥大又は左心室肥大の治療は、心臓肥大又は左心室肥大の患者への本発明の組成物の投与を意味する。心臓肥大又は左心室肥大の予防は、LVMIの上昇した患者のLVMIを低下若しくは維持するため、又はLVMI値が正常な患者のLVMIの上昇を予防するための、本発明の組成物の投与を意味する。

10

【0185】

心臓肥大又は左心室肥大の治療の1つの成果は、心室質量の減少である。心臓肥大又は左心室肥大の治療の他の成果は、心室質量の増加速度の減少である。心臓肥大又は左心室肥大の治療の他の成果は、心室壁厚の減少である。心臓肥大又は左心室肥大の治療の他の成果は、心室壁厚の増加速度の減少である。

【0186】

化合物の「投与」及び／又は「投与する」なる用語は、本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを、治療を必要とする個体又は哺乳動物に与えることを意味すると理解されるであろう。

20

【0187】

本発明の治療法を実施するための構造式Iの化合物の投与は、構造式Iの化合物の有効量を、このような治療又は予防を必要とする哺乳動物に投与することにより実施される。本発明の方法による予防的投与の必要性は、周知の危険要因により決定される。個々の化合物の有効量は、担当の医師又は獣医師により最終解析において決定されるが、治療すべき正確な疾患、疾患の重症度、患者が患っている他の疾患又は病状、選択される投与経路、患者が同時に必要とする他の薬剤及び治療、医師の判断による他の要因に依存する。

【0188】

これらの疾患又は障害における本発明の化合物の有用性は、文献に報告された動物疾患モデルにおいて立証することができる。

30

【0189】

式Iの化合物の予防的又は治療的投与量の範囲は、当然に治療すべき疾患の重症度の性質、式Iの特定の化合物、及び投与経路により変化するであろう。また、個々の患者の年齢、体重及び反応によっても変化するであろう。一般に、毎日の投与量は、1回又は分割投与で、哺乳動物の体重 1 kg あたり約 $0.001 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ 、好ましくは 1 kg あたり $0.01 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ 、最も好ましくは 1 kg あたり $0.1 \sim 10 \text{ mg}$ である。一方、あるケースにおいては、この範囲以外の投与量を用いることが必要であるかもしれない。

【0190】

静脈投与が使用される組成物の使用については、適切な投与量範囲は、式Iの化合物を、1日あたり体重 1 kg あたり、約 $0.001 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ であり、一実施態様においては、約 $0.01 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ であり、他の実施態様においては、 $0.1 \text{ mg} \sim 10 \text{ mg}$ である。

40

【0191】

経口製剤が使用される場合、適切な投与量範囲は、例えば、式Iの化合物を1日あたり、約 $0.01 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ である。一実施態様においては、範囲は、1日あたり約 $0.1 \text{ mg} \sim 10 \text{ mg}$ である。経口投与については、組成物は、治療すべき患者への投与量を症状に応じて調節するために、好ましくは、 $0.01 \sim 1,000 \text{ mg}$ 、好ましくは $0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8,$

50

9、10、12、12.5、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750又は1000ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で提供される。

【0192】

本発明の他の態様は、式 I の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物における「組成物」なる用語は、活性成分、及び担体を構成する不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）を含む生成物、並びに2種以上の成分の組み合わせ、錯体形成又は凝集、又は1種以上の成分の解離、又は1種以上の成分の他のタイプの反応又は相互作用から直接又は間接に得られる生成物を包含することが意図される。従って、本発明の医薬組成物は、式 I の化合物、追加の活性成分及び薬学的に許容される賦形剤を混合することにより製造される任意の組成物を包含する。

10

【0193】

哺乳動物、特にヒト、又はイヌ若しくはネコのようなペットに本発明の化合物の有効量を与えるために適切な投与経路を使用することができる。例えば、経口、直腸内、局所、非経口、眼内、肺内、鼻腔内等を用いることができる。剤形には、錠剤、トローチ剤、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアゾール等が含まれる。

【0194】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、薬学的に許容される担体、場合によって他の治療成分を含んでもよい。「薬学的に許容される」なる用語は、担体、希釈剤又は賦形剤が製剤の他の成分と適合性でなければならず、受容者にとって無毒でなければならないことを意味する。組成物には、経口、直腸内、局所、非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）、眼内（眼科）、肺内（エアゾール、吸入）又は鼻腔内投与に適した組成物が含まれるが、特定のケースにおける最も適切な経路は、治療すべき病状の性質及び重症度、並びに活性成分の性質に依存するであろう。それらは、単一剤形に存在するのが都合がよく、薬学の分野における周知の任意の方法により調製される。

20

【0195】

吸入投与のためには、本発明の化合物を、加圧パック又は噴霧器からエアゾール噴霧の形態で、又は配合することのできる粉末として送達されるのが便利であり、粉末組成物は通気粉末吸入装置を用いて吸入され得る。吸入用の好ましいデリバリーシステムは、フッ化炭素又は炭化水素のような適切な噴射剤中の式 I の化合物の懸濁液又は溶液として製剤化され得る計量吸入（MDI）エアゾール、及び追加の賦形剤を添加し若しくは添加せずに、式 I の化合物の乾燥粉末として製剤化され得る乾燥粉末吸入（DPI）エアゾールである。

30

【0196】

式 I の化合物の適切な局所製剤には、経皮デバイス、エアゾール、クリーム、溶液、軟膏、ジェル、ローション、散布剤等が含まれる。本発明の化合物を含有する局所医薬組成物は、通常は約0.005重量%～5重量%の活性化化合物を薬学的に許容される賦形剤と共に含む。本発明の化合物の投与に有用な経皮貼付薬には、当業者に公知のものが含まれる。

【0197】

実際の使用においては、式 I の化合物は、従来の薬学の配合技術により、薬学的担体と共に密接混合して活性成分として配合することができる。担体は、例えば経口又は非経口（静脈内を含む）のような投与に望ましい製剤の形態に依存する種々の形態をとり得る。経口製剤用組成物の調製においては、懸濁液、エリキシル剤及び溶液のような経口液体製剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存料、着色剤のような任意の通常の医薬媒体を使用することができ；粉末、カプセル及び錠剤のような経口固体製剤の場合には、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等の担体を使用することができ、固体経口製剤は液体製剤より好ましい。投与が容易であるため、錠剤及びカプセルは、最も有利な経口単位剤形であり、この場合には、明らかに固体医薬担体が使用される。所望であれば、錠剤は、標準的な水性又は非水技術により

40

50

コーティングしてもよい。

【0198】

前記に示した通常の剤形に加え、式 I の化合物は、米国特許第 3, 845, 770 号；第 3, 916, 899 号；第 3, 536, 809 号；第 3, 598, 123 号；第 3, 630, 200 号及び第 4, 008, 719 号に開示されているような調節放出手段及び／又はデリバリーデバイスによって投与し得る。

【0199】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、カプセル（適時放出及び持続放出製剤含む）、丸剤、カシェ剤、粉末、顆粒又は錠剤のような、それぞれが所定量の活性成分を粉末又は顆粒として含有する個別単位として提供されてもよく、又はエリキシル剤、チンキ剤、溶液、懸濁液、シロップ及びエマルションを含む水性液体、非水性液体中の溶液又は懸濁液、水中油型エマルション又は油中水型液体エマルションとして提供されてもよい。このような組成物は、任意の製薬方法によって調製できるが、全ての方法が、1 種以上の必要成分を構成する担体に活性成分を会合させる工程を含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体又は微細分割固体担体又はそれらの両方と均一及び均質に混合して調整され、次いで必要であれば生成物を所望の外観に成形する。例えば、錠剤は、場合によっては 1 種以上の補助成分と共に圧縮又は成形することによって調製される。圧縮錠剤は、場合によっては結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合した粉末又は顆粒のような自由流動形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することによって調製することができる。望ましくは、治療すべき患者への投与量を症状に応じて調節できるように、各錠剤、カシェ剤又はカプセルは、約 0.01～1,000 mg、特に、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750 及び 1000 ミリグラムの活性成分を含む。

【0200】

本発明の化合物の更なる適切な投与手段には、閉塞あり又はなしにおける、注射、急速静注又は注入、腹腔内、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与及び局所投与が含まれる。

【0201】

本発明の例示は、前記化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。本発明の例示は、前記化合物のいずれかと薬学的に許容される担体とを混合することにより製造される医薬組成物である。本発明の例示は、前記化合物のいずれかと薬学的に許容される担体とを混合することを含む医薬組成物の製造方法である。

【0202】

投与は 1 日 1 回投与でもよく、又は 1 日の投与量を 1 日に 2、3 又は 4 回に分けて投与してもよい。更に、投与のために選択された個々の化合物の性質に基づいて、更に少ない頻度、例えば、週 1 回、週 2 回、月 1 回等で投与してもよい。当然、少ない頻度の投与には、それに応じて単位投与量が増加されるであろう。

【0203】

鼻腔内経路、経皮経路、直腸又は腔座剤、連続静脈溶液により投与する場合、投与は、投与レジメを通して当然に間欠的でなく連続的であろう。

【0204】

以下は、式 I の化合物の代表的な医薬剤形の例である：

【0205】

【化 1 3】

注射可能懸濁剤 (I. M.)	mg/mL	タブレット	mg/タブレット	
化学式 I の化合物	10	化学式 I の化合物	25	
メチルセルロース	5.0	結晶セルロース	415	
Tween 80	0.5	ポビドン	14.0	
ベンジルアルコール	9.0	アルファ化 デンプン	43.5	
塩化ベンザルコニウム	1.0	ステアリン酸マグネシウム	2.5	
注射用蒸留水	合計容量 1 mL まで		500	10

カプセル	mg/カプセル	エアロゾル	キャニスター単位
化学式 I の化合物	25	化学式 I の化合物	24 mg
ラクトース粉末	573.5	レシチン, NF 液 濃縮	1.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	トリクロロフルオロメタン, NF	4.025 g
	600	ジクロロジフルオロメタン, NF	12.15 g

【0206】

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用である疾患、障害又は病状の治療／予防／抑制又は改善において用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。このような他の薬剤は、式 I の化合物と同時又は経時的に、それらについて通常に用いられる経路及び量で投与され得る。式 I の化合物が 1 種以上の他の薬剤と同時に用いられる場合、式 I の化合物に加え、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物に加え、1 種以上の他の活性成分を含むものが含まれる。式 I の化合物と併用し得る他の活性成分の具体例には：別々に又は同じ医薬組成物で投与することのできる他の抗糖尿病薬、抗脂質異常症薬、及び抗高血圧薬、抗肥満症薬及び食欲低下薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0207】

本発明は、治療を必要とするか又は AMPK が介在する疾患の発症の危険のある患者に、ある量の AMPK 活性化剤と、効果的な苦痛の軽減をもたらす 1 種以上の活性成分とを投与することを含む、AMPK-活性化プロテインキナーゼ (AMPK) が介在する疾患の治療又は予防方法をも提供する。

【0208】

本発明の更なる態様においては、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に、AMPK 活性化剤及び 1 種以上の活性成分を含む医薬組成物が提供される。

【0209】

従って、本発明の更なる態様によれば、AMPK が介在する疾患の治療又は予防のための薬物の調製のための、AMPK 活性化剤及び 1 種以上の活性成分の使用が提供される。従って、本発明の更なる又は他の態様においては、AMPK が介在する疾患の治療又は予防における、同時、別個又は連続的使用のための併用製剤としての AMPK 活性化剤及び 1 種以上の活性成分を含む生成物が提供される。このような併用製剤は、例えば、ツインパックの形態であり得る。

【0210】

糖尿病、肥満症、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及びそれらの関連疾患の治療又は予防のために、前記疾患を治療するのに有効である他の薬剤と組み合わせて本発明の化合物を用い得ることが理解されるであろう。

【0211】

本発明は、治療を必要とする患者に、いっしょになって効果的な苦痛の軽減をもたらすような前記疾患を治療するのに有効な量の、本発明の化合物と他の薬剤とを投与すること

を含む、糖尿病、肥満症、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及びそれらの関連疾患の治療又は予防方法をも提供する。

【0212】

本発明は、そのような治療を必要とする患者に、ある量の本発明の化合物と、いっしょになって効果的な苦痛の軽減をもたらすような、特定の病状を治療するのに有用な量の他の薬剤とを投与することを含む、糖尿病、肥満症、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及びそれらの関連疾患の治療又は予防方法をも提供する。

【0213】

本発明の化合物と併用して用いられる適切な薬剤には、限定されないが：

(a) 抗糖尿病薬、例えば、(1) PPAR γ アゴニスト、例えばグリタゾン類 (例えば、シグリタゾン；ダルグリタゾン；エングリタゾン；イサグリタゾン (MCC-555)；ピオグリタゾン (ACTOS)；ロシグリタゾン (AVANDIA)；トログリタゾン；リボグリタゾン、BRL49653；CLX-0921；5-BTZD、GW-0207、LG-100641、R483及びLY-300512等、並びにWO97/10813、97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/000685及び03/027112に開示されている化合物、及びSPPARMS (選択的PPARガンマモジュレーター)、例えばT131 (Amgen)、FK614 (Fujisawa)、ネトグリタゾン及びメタグリダセン；(2) ビグアニド類、例えばブホルミン；メトホルミン；及びフェンホルミン等；(3) タンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤、例えばISIS113715、A-401674、A-364504、IDD-3、IDD2846、KP-40046、KR61639、MC52445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC29796、TTP-277BC1、並びにWO04/041799、04/050646、02/26707、02/26743、04/092146、03/048140、04/089918、03/002569、04/065387、04/127570及びUS2004/167183に開示されている薬剤；(4) スルホニル尿素、例えばアセトヘキサミド；クロルプロバミド；ダイアビネーゼ；グリベンクラミド；グリピジド；グリブリド；グリメピリド；グリクラジド；グリペンチド；グリキドン；グリソラミド；トラザミド；及びトルブタミド等；(5) メグリチニド類、例えばレバグリニド、メチグリニド (GLUFAS T) 及びナテグリニド等；(6) アルファグルコシドヒドロラーゼ阻害剤、例えばアカルボース；アジポシン；カミグリボース；エミグリテート；ミグリトール；ヴォグリボース；プラジマイシン-Q；サルボスタチン；CKD-711；MDL-25, 637；MDL-73, 945；及びMOR14等；(7) アルファアミラーゼ阻害剤、例えばテンダミスタット、トレスタチン及びA1-3688等；(8) インシュリン分泌促進物質、例えばリノグリライド、ナテグリニド、ミチグリニド (GLUFAS T)、ID1101 A-4166等；(9) 脂肪酸酸化阻害剤、例えばクロモキシル及びエトモキシル等；(10) A2アンタゴニスト、例えばミダグリゾール；イサグリドール；デリグリドール；イダゾキササン；エアロキササン；及びフルパロキササン等；(11) インシュリン又はインシュリン模倣薬、例えばピオタ、LP-100、ノバラピド、インシュリン・デテミル、インシュリン・リスプロ、インシュリン・グラルギン、インシュリン・亜鉛懸濁液 (レンテ及びウルトラレンテ)；Lys-Proインシュリン、GLP-1 (17-36)、GLP-1 (73-7) (インシュリントロピン)；GLP-1 (7-36)-NH₂ エキセナチド/エキセジン-4、エキセナチドLAR、リナグルチド、AVE0010、CJC1131、BIM51077、CS872、THO318、BAY-694326、GPO10、ALBUGON (アルブミンと融合したGLP-1)、HGX-007 (Epacアゴニスト)、S-23521、並びにWO04/022004、WO04/37859に開示されている化合物等；(12) 非チアゾリジンジオン、例えばJT-501及びファルグリタザル (GW-2570/GI-262579)等；(13) PPAR α/γ 二重アゴニスト、例えばAVE0847、CLX-09

10

20

30

40

50

40、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-7964
49、LBM642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO5129
、SB219994、TAK-559、TAK-654、677954 (GlaxoSmithKline)、E-3030 (Eisai)、LY510929 (Lilly)
、AK109 (Asahi)、DRF2655 (Dr. Reddy)、DRF8351 (Dr. Reddy)、MC3002 (Maxcore)、TY51501 (Toa Eiyo)、
ファルグリタザル、ナベグリタザル、ムラグリチザル、ペリグリタザル、テサグリタザル (GALIDA)、
レグリタザル (JT-501)、チグリタザル、並びにWO99/16758、WO99/19313、WO99/20614、WO99/38850、
WO00/23415、WO00/23417、WO00/23445、WO00/50414、WO01/00579、WO01/79150、WO02/062799、
WO03/033481、WO03/033450、WO03/033453に開示されている化合物；並びに(14)インシュリン、インシュリン模倣薬及び他のインシュリン感受性薬物；(15)VPAC2受容体アゴニスト；(16)GLKモジュレーター、例えば、PSN105、RO281675、RO274375及びWO03/015774、
WO03/000262、WO03/055482、WO04/046139、WO04/045614、WO04/063179、WO04/063194、WO04/050645に開示されている化合物等；(17)レチノイドモジュレーター、例えばWO03/000249に開示されている化合物；(18)GSK3ベータ/GSK3阻害剤、
例えば4-[2-(2-プロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン、CT21022、CT20026、CT-98023、SB-216763、SB410111、SB-675236、CP-70949、XD4241、並びにWO03/037869、03/03877、03/037891、03/024447、05/000192、05/019218に開示されている化合物等；
(19)グリコーゲンホスホリラーゼ (HGLPa) 阻害剤、例えば、AVE5688、PSN357、GPI-879、WO03/037864、WO03/091213、WO04/092158、WO05/013975、WO05/013981、US2004/0220229及び日本国特開2004-196702号公報に開示されている化合物等；(20)ATP消費プロモーター、例えばWO03/007990に開示されている化合物；(21)AVANDAMETのようなPPAR γ アゴニスト及びメトホルミンの固定の組み合わせ；(22)PPAR α アゴニスト、例えばGSK677954；(23)SNORF55とも呼ばれるGPR40 (G-プロテイン結合受容体40)、例えばBG700、並びにWO04/041266、04/022551、03/099793に開示されている化合物；(24)GPR119 (RUP3とも呼ばれるG-プロテイン結合受容体119；SNORF25)、例えば、RUP3、HGPRBMY26、PFI007、SNORF25；(25)アデノシン受容体2Bアンタゴニスト、例えばATL-618、ATL-802、E3080等；(26)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばST1327及びST1326等；(27)フルクトース1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、例えばCS-917、MB7803等；(28)グルカゴンアンタゴニスト、例えば、AT77077、BAY694326、GW4123X、NN2501、並びにWO03/064404、WO05/00781、US2004/0209928、US2004/029943に開示されている化合物等；(30)グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤；(31)ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 阻害剤；(32)ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ (PDK) 活性化剤；(33)RXRアゴニスト、例えば、MC1036、CS00018、JNJ10166806、並びにWO04/089916、米国特許第6759546号に開示されている化合物等；(34)SGLT阻害剤、例えばAVE2268、KGT1251、T1095/RWJ394718；(35)BLX-1002；(36)アルファグルコシダーゼ阻害剤；(37)グルカゴン受容体アゴニスト；(38)グルコキナーゼ活性化剤；(39)GIP-1；並びに(40)インシュリン分泌促進剤；

(b) 抗脂質異常症薬、例えば、(1) 胆汁酸金属イオン封鎖剤、例えばコレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；Colestid（登録商標）；LoCholest（登録商標）；及びQuestrian（登録商標）等；(2) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、例えばアトルバスタチン、イタバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン（ZD-4522）、及び他のスタチン類、特にシンバスタチン；(3) HMG-CoAシンターゼ阻害剤；(4) コレステロール吸収阻害剤、例えばFMVP4（Forbes Mediatech）、KT6-971（寿製薬）、FM-VA12（Forbes Mediatech）、FM-VP-24（Forbes Mediatech）、スタノールエステル、ベーターシトステロール、チクエシドのようなステロールグリコシド；並びにエゼチミブのようなアゼチジノン、並びにWO04/005247に開示されている化合物等；(5) アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、例えばアバシミブ、エフルシミブ、パシチミブ（KY505）、SMP797（Sumitomo）、SM32504（Sumitomo）及びWO03/091216に開示されている化合物等；(6) CETP阻害剤、例えばJTT705（Japan Tobacco）、トルセトラピブ、CP532, 632、BAY63-2149（Bayer）、SC591、SC795等；(7) スクアランシンテターゼ阻害剤；(8) 抗酸化物質、例えばプロブコール等；(9) PPAR α アゴニスト、例えばベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムカベン及びゲムフィブロジル、GW7647、BM170744（Kowa）、LY518674（Lilly）、GW590735（GlaxoSmithkline）、KRP-101（Kyorin）、DRF10945（Dr. Reddy）、NS-220/R1593（Nippon Shinyaku/Roche）、ST1929（Sigma Tau）MC3001/MC3004（MaxoCore Pharmaceuticals）、ゲムカベンカルシウム、他のフィブリン酸誘導体、例えば、Atromid（登録商標）、Lopid（登録商標）及びTricor（登録商標）、並びに米国特許第6, 548, 538号に開示されている化合物等；(10) FXR受容体モジュレーター、例えばGW4064（GlaxoSmithkline）、SR103912、QRX401、LN-6691（Lion Bioscience）、並びにWO02/064125、WO04/045511に開示されている化合物等；(11) LXR受容体モジュレーター、例えばGW3965（GlaxoSmithkline）、T9013137及びXTCO179628（X-CEPTOR Therapeutics/Sanyo）、並びにWO03/031408、WO03/063796、WO04/072041に開示されている化合物等；(12) リポ蛋白質合成阻害剤、例えば、ナイアシン；(13) レニンアンジオテンシン系阻害剤；(14) PPAR δ 部分アゴニスト、例えばWO03/024395に開示されている化合物；(15) 胆汁酸再吸収阻害剤、例えばBARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706等；並びに胆汁酸金属イオン封鎖剤、例えばコレセベラム（WELCHOL/CHOLESTAGEL）、コレスチポール、コレスチラミン、及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、(16) PPAR δ アゴニスト、例えばGW501516（Ligand, GSK）、GW590735、GW-0742（GlaxoSmithkline）、T659（Amgen/Tularik）、LY934（Lilly）、NNC610050（Novo Nordisk）、並びにWO97/28149、WO01/79197、WO02/14291、WO02/46154、WO02/46176、WO02/076957、WO03/016291、WO03/033493、WO03/035603、WO03/072100、WO03/097607、WO04/005253、WO04/007439及び日本国特開平10-237049号公報に開示されている化合物等；(17) トリグリセリド合成阻害剤；(18) ミクロゾームトリグリセリド輸送（MTTP）阻害剤、例えばインプリタピド、LAB687、JTT130（Japa

n Tabacco)、CP346086、及びWO03/072532に開示されている化合物等；(19)転写モジュレーター；(20)スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；(21)低密度リポタンパク質(LDL)受容体誘導因子；(22)血小板凝集阻害剤；(23)5-L O又はFLAP阻害剤；並びに(24)HM74A受容体アゴニストを含むナイアシン受容体アゴニスト；(25)PPARモジュレーター、例えばWO01/25181、WO01/79150、WO02/79162、WO02/081428、WO03/016265、WO03/033453に開示されている化合物；(26)WO03/039535に開示されているようなナイアシン結合クロム；(27)WO03/040114に開示されている、置換された酸誘導体；(28)注入HDL、例えばLUV/ETC-588(Pfizer)、APO-A1 Milano/ETC216(Pfizer)、ETC-642(Pfizer)、ISIS301012、D4F(Bruin Pharma)、ApoA1合成三量体、泡沫細胞に標的化されたBioral ApoA1等；(29)IBAT阻害剤、例えばBARI143/HMR145A/HMR1453(Sanofi-Aventis)、PHA384640E(Pfizer)、S8921(Shionogi)、AZD7806(AstrZeneca)、AK105(Asahi Kasei)等；(30)Lp-PLA2阻害剤、例えば、SB480848(GlaxoSmithkline)、659032(GlaxoSmithkline)、677116(GlaxoSmithkline)等；(31)ETC1001/ESP31015(Pfizer)、ESP-55016(Pfizer)、AGI1067(AtheroGenics)、AC3056(Amylin)、AZD4619(AstrZeneca)を含む脂質組成に影響する他の薬剤；並びに

(c)降圧剤、例えば(1)利尿薬、例えばクロロサリドン、クロルチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド及びヒドロクロロチアジドを含むチアジド；ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド及びトルセミドのようなループ利尿薬；アミロリド及びトリウムテレンのようなカリウム保持性利尿薬；並びにスピロノラクトン、エピレノンのようなアルドステロンアンタゴニスト等；(2)ベーターアドレナリン遮断薬、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスモロール、インデノロール、メタプロロール、ナドロロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール及びチモロール等；(3)カルシウムチャネル遮断薬、例えばアムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、エホニジピン、フェロジピン、ガロバミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン及びベラパミル等；(4)アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル；カプトプリル；シラザプリル；デラプリル；エナラプリル；ホシノプリル；イミダプリル；ロシノプリル；モエキシプリル；キナプリル；キナプリラト；ラミプリル；ペリンドプリル；ペリンドロプリル；キナプリル；スピラプリル；テノカプリル；トランドラプリル及びゾフェノプリル等；(5)中性のエンドペプチダーゼ阻害剤、例えばオマパトリラト、カドキサトリル及びエカドトリル、ホシドトリル、サムパトリラト、AVE7688、ER4030等；(6)エンドセリンアンタゴニスト、例えばテゾセンタン、A308165及びYM62899等；(7)血管拡張薬、例えばヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル及びニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩等；(8)アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、ヴァルサルタン、並びにEXP-3137、FI6828K及びRNH6270等；(9) α/β アドレナリン遮断薬、例えばニブラジロール、アロチノロール及びアモスラロール等；(10)アルファ1遮断薬、例えばテラゾシン、ウラピジル、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164及びXEN010等；(11)アルファ2アゴニス

10

20

30

40

50

ト、例えばロフェキシジン、チアメニジン、モキシニジン、リルメニジン及びグアノベンズ等；（１２）アルドステロン阻害剤等；（１３）アンギオポエチン－２－結合剤、例えばWO 03/030833に開示されている化合物；並びに

（ｄ）抗肥満薬、例えば、（１）5HT（セロトニン）トランスポーター阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルタミン、フルボキサミン、セルトラリン及びイミプラミン、並びにWO 03/00663に開示されている化合物、並びにセロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばシブトラミン（MERIDIA/REDUCTIL）及びドーパミン取り込み阻害剤／ノルエピネフリン取り込み阻害剤、例えば塩酸ラダファキシン、353162（GlaxoSmithkline）等；（２）NE（ノルエピネフリン）トランスポーター阻害剤、例えばGW320659、デスピラミン、タルスプラム及びノミフェンシン；（３）CB1（カンナビノイド－１受容体）アンタゴニスト／インバースアゴニスト、例えばタラナバント、リモナバント（ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo）、SR-147778（Sanofi Synthelabo）、AVE1625（Sanofi-Aventis）、BAY65-2520（Bayer）、SLV319（Solvay）、SLV326（Solvay）、CP945598（Pfizer）、E-6776（Esteve）、O1691（Organix）、ORG14481（Organon）、VER24343（Vernalis）、NESS0327（サッサリ大学）／カグリアリ大学）、並びに米国特許第4,973,587号、第5,013,837号、第5,081,122号、第5,112,820号、第5,292,736号、第5,532,237号、第5,624,941号、第6,028,084号及び同第6,509,367号に開示されている化合物；並びにWO 96/33159、WO 97/29079、WO 98/31227、WO 98/33765、WO 98/37061、WO 98/41519、WO 98/43635、WO 98/43636、WO 99/02499、WO 00/10967、WO 00/10968、WO 01/09120、WO 01/58869、WO 01/64632、WO 01/64633、WO 01/64634、WO 01/70700、WO 01/96330、WO 02/076949、WO 03/006007、WO 03/007887、WO 03/020217、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027069、WO 03/027076、WO 03/027114、WO 03/037332、WO 03/040107、WO 04/096763、WO 04/111039、WO 04/111033、WO 04/111034、WO 04/111038、WO 04/013120、WO 05/000301、WO 05/016286、WO 05/066126及びEP 658546号に開示されている化合物等；（４）グレリンアゴニスト／アンタゴニスト、例えばBVT81-97（BioVitrums）、RC1291（Rejuvenon）、SRD-04677（Sumitomo）、非アシル化グレリン（Thera Technologies）、並びにWO 01/87335、WO 02/08250、WO 05/012331に開示されている化合物等；（５）H3（ヒスタミンH3）アンタゴニスト／インバースアゴニスト、例えば、チオペラミド、3-（1H-イミダゾール-4-イル）プロピルN-（4-ペンテニル）カルバメート）、クロベノプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT2394（Gliatech）及びA331440、並びにWO 02/15905に開示されている化合物；並びにO-〔3-（1H-イミダゾール-4-イル）プロパノール〕カルバメート（Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55（2000））、ピペリジン含有ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト（Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32（2001））、ベンゾフェノン誘導体及び関連化合物（Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52（2001））、置換N-フェニルカルバメート（Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6（2000））、及びプロキシファン誘導体（Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43（2000））、及びヒスタミンH3受容体モジュレ

10

20

30

40

50

ーター、例えばWO03/024928及びWO03/024929に開示されている化合物；(6)メラニン凝集ホルモン1受容体(MCH1R)アンタゴニスト、例えばT-226296(Takeda)、T71(Takeda/Amgen)、AMGN-608450、AMGN-503796(Amgen)、856464(GlaxoSmithkline)、A224940(Abbott)、A798(Abbott)、ATC0175/AR224349(Arena Pharmaceuticals)、GW803430(GlaxoSmithkline)、NBI-1A(Neurocrine Biosciences)、NGX-1(Neurogen)、SNP-7941(Synaptic)、SNAP9847(Synaptic)、T-226293(Schering Plough)、TPI-1361-17(埼玉医科大学/カリフォルニア大学アーバイン校)、並びにWO01/21169、WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027、WO03/13574、WO03/15769、WO03/028641、WO03/035624、WO03/033476、WO03/033480、WO04/004611、WO04/004726、WO04/011438、WO04/028459、WO04/034702、WO04/039764、WO04/052848、WO04/087680に開示されている化合物；並びに特開平13-226269号公報、特開平14-37059号公報、特開2004-315511号公報に開示されている化合物等；(7)MCH2R(メラニン凝集ホルモン2R)アゴニスト/アンタゴニスト；(8)NPY1(ニューロペプチドY Y1)アンタゴニスト、例えばBMS205749、BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906及びGI-264879A；並びに米国特許第6,001,836号；並びにWO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に記載されている化合物；(9)NPY5(神経ペプチドY Y5)アンタゴニスト、例えば152,804、S2367(Shionogi)、E-6999(Esteeve)、GW-569180A、GW-594884A(GlaxoSmithkline)、GW-587081X、GW-548118X；FR235,208；FR226928、FR240662、FR252384；1229U91、GI-264879A、CGP71683A、C-75(Fasgen)LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、S2367(Shionogi)、JCF-104及びH409/22；並びに米国特許第6,140,354号、第6,191,160号、第6,258,837号、第6,313,298号、第6,326,375号、第6,329,395号、第6,335,345号、第6,337,332号、第6,329,395号及び第6,340,683号；並びにEP第01010691号、EP第01044970号及びFR252384号；並びにPCT国際公開番号WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO01/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/051806、WO02/094789、WO03/009845、WO03/014083、WO03/022849、WO03/028726、WO05/014592、WO05/01493；並びにNorman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312(2000)に開示されている化合物；(10)レプチン、例えば組み換え型

ヒトレプチン (PEG-OB, Hoffman La Roche) 及び組み換え型メチオニルヒトレプチン (Amgen); (11) レプチン誘導体、例えば米国特許第5, 552, 524号; 第5, 552, 523号; 第5, 552, 522号; 第5, 521, 283号; 並びにWO96/23513; WO96/23514; WO96/23515; WO96/23516; WO96/23517; WO96/23518; WO96/23519; 及びWO96/23520に開示されている化合物; (12) オピオイドアンタゴニスト、例えばナルメフェン (Revex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン及びナルトレキソン; 並びにWO00/21509に開示されている化合物; (13) オレキシンアンタゴニスト、例えばSB-334867-A (GlaxoSmithkline); 並びにWO01/96302、01/68609、02/44172、02/51232、02/51838、02/089800、02/090355、03/023561、03/032991、03/037847、04/004733、04/026866、04/041791、04/085403に開示されている化合物等; (14) BRS3 (ボンベシン受容体サブタイプ3) アゴニスト; (15) CCK-A (コレシストキニン-A) アゴニスト、例えばAR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623、PD170292、PD149164、SR146131、SR125180、ブタビンジド、並びに米国特許第5, 739, 106号に開示されている化合物; (16) CNTF (毛様体神経栄養因子)、例えばGI-181771 (GlaxoSmithkline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); ブタビンジド; 及びPD170, 292、PD149164 (Pfizer); (17) CNTF誘導体、例えばアキソキン (Regeneration); 並びにWO94/09134、WO98/22128及びWO99/43813に開示されている化合物; (18) GHS (成長ホルモン分泌促進物質受容体) アゴニスト、例えばNN703、ヘキサレリン、MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429及びL-163, 255、並びに米国特許第6358951号、米国特許出願第2002/049196号及び第2002/022637; 並びにWO01/56592及びWO02/32888に開示されている化合物; (19) 5HT2c (セロトニン受容体2c) アゴニスト、例えばAPD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals)、ATH88651 (Athersys)、ATH88740 (Athersys)、BVT933 (Biovitrum/GSK)、DPCA37215 (BMS)、IK264; LY448100 (Lilly)、PNU22394; WAY470 (Wyeth)、WAY629 (Wyeth)、WAY161503 (Biovitrum)、R-1065、VR1065 (Vernalis/Roche) YM348; 並びに米国特許第3, 914, 250号; 並びにPCT国際公開01/66548、02/36596、02/48124、02/10169、02/44152; 02/51844、02/40456、02/40457、03/057698、05/000849に開示された化合物等; (20) Mc3r (メラノコルチン3受容体) アゴニスト; (21) Mc4r (メラノコルチン4受容体) アゴニスト、例えばCHIR86036 (Chiron)、CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure)、ME-10145 (Melacure)、HS-131 (Melacure)、NBI72432 (Neurocrine Biosciences)、NNC70-619 (Novo Nordisk)、TTP2435 (Transtech) 並びにPCT国際公開WO99/64002、00/74679、01/991752、01/0125192、01/52880、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/068387、02/068388、02/067869、02/081430、03/06604、03/007949、03/009

847、03/009850、03/013509、03/031410、03/094918、04/028453、04/048345、04/050610、04/075823、04/083208、04/089951、05/000339及びEP第1460069号及び米国特許第2005049269号及び日本国特開2005-042839号公報に開示されている化合物等；(22)モノアミン再取り込み阻害剤、例えばシブトラミン(Meridia(登録商標)/Reductil(登録商標))及びその塩、並びに米国特許第4,746,680号、第4,806,570号及び第5,436,272号及び米国特許出願公開第2002/0006964号、並びにWO01/27068及びWO01/62341に開示されている化合物；(23)セロトニン再取り込み阻害剤、例えばデクスフェンフルアミン、フルオキセチン、並びに米国特許第6,365,633号及びWO01/27060及びWO01/162341の化合物；(24)GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)アゴニスト；(25)トピラメート(Topimax(登録商標))；(26)フィトファルム化合物57(CP644,673)；(27)ACC2(アセチル-CoAカルボキシラーゼ2)阻害剤；(28) β 3(ベータアドレナリン受容体3)アゴニスト、例えばラフェベルグロン/AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC1087(Glenmark Pharmaceuticals)GW427353(ソラベグロン塩酸塩)、トレカドリン、Zenecad7114、N-5984(Nisshin Kyorin)、LY-377604(Lilly)、KT07924(Kissei)、SR59119A、並びに米国特許第5,705,515号、米国特許第5,451,677号；及びWO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526、WO98/32753、WO01/74782、WO02/32897、WO03/014113、WO03/016276、WO03/016307、WO03/024948、WO03/024953、WO03/037881、WO04/108674に開示されている化合物等；(29)DGAT1(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1)阻害剤；(30)DGAT2(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2)阻害剤；(31)FAS(脂肪酸シンターゼ)阻害剤、例えばセルレニン及びC75；(32)PDE(ホスホジエステラーゼ)阻害剤、例えばテオフィリン、ペントキシフィリン、ザプリナスト、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリブラム及びシロミラスト、並びにWO03/037432、WO03/037899に開示されている化合物；(33)甲状腺ホルモン β アゴニスト、例えば、KB-2611(KarobioBMS)、並びにWO02/15845；及び特開平2000-256190号公報に開示されている化合物；(34)UCP-1(非共役タンパク質1)、2又は3の活性化因子、例えばフィタン酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)及びレチノイン酸；及びWO99/00123に開示されている化合物；(35)アシル-エストロゲン、例えばdel Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9(2001)に開示されているオレオイル-エストロン；(36)グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、例えば、CP472555(Pfizer)、KB3305、及びWO04/000869、WO04/075864に開示されている化合物等；(37)11 β HSD-1(11-ベータヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型)阻害剤、例えばBVT3498(AMG331)、BVT2733、3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール、3-(1-アダマンチル)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール、3-アダマンチル-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-デカヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a][1,1]アンヌレン、並びにWO01/90091、01/90090、01/90092、02/072084、04/011410、04/033427、04

／041264、04／027047、04／056744、04／065351、04／089415、04／037251に開示された化合物等；（38）SCD-1（ステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1）阻害剤；（39）ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-4）阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジン、バリンピロリジド、シタグリプチン（Januvia）、サクサグリプチン、アログリプチン、NVP-DPP728、LAF237（ビルダグリプチン）、P93／01、TSL225、TMC-2A／2B／2C、FE999011、P9310／K364、VIP0177、SDZ274-444、GSK823093、E3024、SYR322、TS021、SSR162369、GRC8200、K579、NN7201、CR14023、PHX1004、PHX1149、PT-630、SK-0403；並びにWO02／083128、WO02／062764、WO02／14271、WO03／000180、WO03／000181、WO03／000250、WO03／002530、WO03／002531、WO03／002553、WO03／002593、WO03／004498、WO03／004496、WO03／005766、WO03／017936、WO03／024942、WO03／024965、WO03／033524、WO03／055881、WO03／057144、WO03／037327、WO04／041795、WO04／071454、WO04／0214870、WO04／041273、WO04／041820、WO04／050658、WO04／046106、WO04／067509、WO04／048532、WO04／099185、WO04／108730、WO05／009956、WO04／09806、WO05／023762、米国特許出願公開第2005／043292号及びEP第1258476号に開示されている化合物；（40）リパーゼ阻害剤、例えばテトラヒドロリプスタチン（オーリスタット／XENICAL）、ATL962（Alizyme／Takeda）、GT389255（Genzyme／Peptimmune）Triton WR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン及びジエチルウンベリフェリルホスフェート、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン、エステラシン、エベラクトンA、エベラクトンB及びRHC80267、並びにWO01／77094、WO04／111004及び米国特許第4,598,089号、第4,452,813号、第5,512,565号、第5,391,571号、第5,602,151号、第4,405,644号、第4,189,438号及び第4,242,453号に開示されている化合物等；（41）脂肪酸トランスポーター阻害剤；（42）ジカルボキシラートトランスポーター阻害剤；（43）グルコーストランスポーター阻害剤；並びに（44）リン酸塩トランスポーター阻害剤；（45）食欲抑制二環式化合物、例えば1426（Aventis）及び1954（Aventis）、並びにWO00／18749、WO01／32638、WO01／62746、WO01／62747及びWO03／015769に開示されている化合物；（46）ペプチドYY及びPYYアゴニスト、例えば、PYY336（Nasstech／Merck）、AC162352（IC Innovations／Curis／Amylin）、TM30335／TM30338（7TM Pharma）、PYY336（Emisphere Technologies）、ペグ化ペプチドYY3-36、WO03／026591、04／089279に開示されている化合物等；（47）脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリスロジオール、ウルソル酸ウバオール、ベツリン酸、ベツリン等、並びにWO03／011267に開示されている化合物；（48）転写因子モジュレーター、例えば、WO03／026576に開示されている化合物；（49）Mc5r（メラノコルチン5受容体）モジュレーター、例えばWO97／19952、WO00／15826、WO00／15790、米国特許第20030092041号に開示されている化合物等；（50）脳由来神経性因子（BDNF）、（51）Mc1r（メラノコルチン1受容体モジュレーター、例えばLK-184（Proctor&Gamble）等；（52）5HT6アンタゴニスト、例えばBVT74316（BioVitrum）、BVT5182c（BioVitrum）、E-6795（Esteve）、E-6814（Esteve）、SB399885（GlaxoS

mithkline)、SB271046 (GlaxoSmithkline)、RO-046790 (Roche)等;(53)脂肪酸輸送タンパク質4 (FATP4);(54)アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC)阻害剤、例えばCP640186、CP610431、CP640188 (Pfizer);(55)C-末端成長ホルモンフラグメント、例えばAOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals)等;(56)オキシントモジュリン;(57)神経ペプチドFF受容体アンタゴニスト、例えばWO04/083218に開示されている化合物等;(58)アミリンアゴニスト、例えばシムリン/プラムリンチド/AC137 (Amylin);(59)フィーディア及びトリコカカウロン抽出物;(60)BVT74713及び他の腸脂質食欲抑制剤;(61)ドーパミンアゴニスト、例えばブプロピオン (W

10

ELLBUTRIN/GlaxoSmithkline);(62)ゾニサミド (ZON EGRAN/Dainippon/Elan)等;並びに

e)アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロボレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、ノルシュドエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス及びシブトラミン;並びに薬学的に許容されるそれらの塩が含まれるが、これらに限定されない本発明の化合物と併用するのに適切な食欲抑制剤等が含まれる。特に適切なクラスの食欲抑制剤は、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックス及びシブトラミン;並びに薬学的に許容されるそれらの塩を含む、ハロゲン化アンフェタミン誘導体である。本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定のハロゲン化アンフェタミン誘導体には:フェンフルラミン及びデクスフェンフルラミン及び薬学的に許容されるその塩が含まれる。

20

【0214】

30

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の化合物には:シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリブチン、メトホルミン、シブトラミン、オーリスタット、Qnexa、トピラメート、ナルトレキソン、ブプリオピオン、フェンテルミン及びロサルタン、ヒドロクロロチアジドを含むロサルタンが含まれる。本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定のCBIアンタゴニスト/インバースアゴニストには:N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(S)-フェニル-1-(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド及び薬学的に許容されるその塩を含むWO03/077847に開示されている化合物;並びに、以下を含む、WO05/000809に開示されている化合物、すなわち、3-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル、1-{1-[1-(4-クロロフェニル)ペンチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール、3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2

40

50

ーフルオロ-2-メチルプロピル] アゼチジン-1-イル} メチル) ベンゾニトリル、3
 - ((4-クロロフェニル) {3- [1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 2-ジ
 メチルプロピル] アゼチジン-1-イル} メチル) ベンゾニトリル、3- ((1S) -1
 - {1- [(S) - (3-シアノフェニル) (4-シアノフェニル) メチル] アゼチジン
 -3-イル} -2-フルオロ-2-メチルプロピル) -5-フルオロベンゾニトリル、3
 - [(S) - (4-クロロフェニル) (3- { (1S) -2-フルオロ-1- [3-フル
 オロ-5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) フェニル] -2-メチルプロ
 ピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリル及び5- ((4-クロロフェニル)
) {3- [(1S) -1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2-フルオロ-2-メチル
 プロピル] アゼチジン-1-イル} メチル) チオフェン-3-カルボニトリル、並びに薬
 学的に許容されるその塩：並びに3- [(S) - (4-クロロフェニル) (3- { (1S)
) -2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3
 , 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1
 -イル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(S) - (4-クロロフェニル) (3- { (1
 S) -2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル) フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリ
 ル、3- [(S) - (3- { (1S) -1- [3- (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジ
 アゾール-2-イル) -5-フルオロフェニル] -2-フルオロ-2-メチルプロピル}
 アゼチジン-1-イル) (4-クロロフェニル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(S)
 - (4-シアノフェニル) (3- { (1S) -2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5-
 (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル
] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(S)
 - (3- { (1S) -1- [3- (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル) -5-フルオロフェニル] -2-フルオロ-2-メチルプロピル} アゼチジン-1
 -イル) (4-シアノフェニル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(S) - (4-シアノ
 フェニル) (3- { (1S) -2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (1, 3, 4-
 オキサジアゾール-2-イル) フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル
) メチル] ベンゾニトリル、3- [(S) - (4-クロロフェニル) (3- { (1S) -
 2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)
 フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリル、3
 - [(1S) -1- (1- { (S) - (4-シアノフェニル) [3- (1, 2, 4-オキ
 サジアゾール-3-イル) フェニル] -メチル} アゼチジン-3-イル) -2-フルオロ
 -2-メチルプロピル] -5-フルオロベンゾニトリル、5- (3- {1- [1- (ジフ
 ェニルメチル) アゼチジン-3-イル] -2-フルオロ-2-メチルプロピル} -5-フ
 ルオロフェニル) -1H-テトラゾール、5- (3- {1- [1- (ジフェニルメチル)
 アゼチジン-3-イル] -2-フルオロ-2-メチルプロピル} -5-フルオロフェニル)
 -1-メチル-1H-テトラゾール、5- (3- {1- [1- (ジフェニルメチル) ア
 ゼチジン-3-イル] -2-フルオロ-2-メチルプロピル} -5-フルオロフェニル)
 -2-メチル-2H-テトラゾール、3- [(4-クロロフェニル) (3- {2-フルオ
 ロ-1- [3-フルオロ-5- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェニル
] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(4
 -クロロフェニル) (3- {2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (1-メチル-1
 H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル
) メチル] ベンゾニトリル、3- [(4-シアノフェニル) (3- {2-フルオロ-1-
 [3-フルオロ-5- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -2-
 メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル] ベンゾニトリル、3- [(4-シアノ
 フェニル) (3- {2-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (2-メチル-2H-テト
 ラゾール-5-イル) フェニル] -2-メチルプロピル} アゼチジン-1-イル) メチル
] ベンゾニトリル、5- {3- [(S) - {3- [(1S) -1- (3-プロモ-5-フ
 ルオロフェニル) -2-フルオロ-2-メチルプロピル] アゼチジン-1-イル} (4-

10

20

30

40

50

クロロフェニル)メチル]フェニル} - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H)-オン、3- [(1S)-1-(1-{(S)-(4-クロロフェニル)[3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{(S)-(4-シアノフェニル)[3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{(S)-(4-シアノフェニル)[3-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{(S)-(4-クロロフェニル)[3-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{1-[(S)-[3-(5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル](4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{1-[(S)-[3-(5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル](4-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル、3- [(1S)-1-(1-{(S)-(4-シアノフェニル)[3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、5- [3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H)-オン、5- [3-((S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H)-オン、4- {(S)-{3-[(1S)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}[3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}-ベンゾニトリル、並びに薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。

10

20

30

40

50

【0215】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定のNPY5アンタゴニストには、3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル)-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシアミド、3-オキソ-N-(7-トリフルオロメチルピリド[3, 2-b]ピリジン-2-イル)スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシアミド、N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシアミド、トランス-3'-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピリミジニル)スピロ[シクロヘキサン-1, 1' (3'H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキシアミド、トランス-3'-オキソ-N-[1-(3-キノリル)-4-イミダゾリル]スピロ[シクロヘキサン-1, 1' (3'H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキシアミド、トランス-3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル)スピロ[4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シクロヘキサン]-4'-カルボキシアミド、トランス-N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シクロヘキサン]-4'-カルボキシアミド、トランス-N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シク

ロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、トランス - N - [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - イミダゾリル] - 3 - オキソスピロ [7 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H), 1' - シクロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 4 - ピラゾリル) スピロ [4 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H), 1' - シクロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、トランス - N - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - ピラゾリル] - 3 - オキソスピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H), 1' - シクロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 3 - ピラゾリル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H), 1' - シクロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、トランス - 3 - オキソ - N - (2 - フェニル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H), 1' - シクロヘキサン] - 4' - カルボキシアミド、並びに薬学的に許容されるそれらの塩及びエステルが含まれる。

10

【0216】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の ACC - 1 / 2 阻害剤には：1' - [(4, 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン；(5 - {1' - [(4, 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン - 6 - イル] - 2 H - テトラゾール - 2 - イル} メチルピバレート；5 - {1' - [(8 - シクロプロピル - 4 - メトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - イル} ニコチン酸；1' - (8 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ナフトイル) - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン；及び 1' - [(4 - エトキシ - 8 - エチルキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン；並びに薬学的に許容されるそれらの塩及びエステルが含まれる。

20

【0217】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の MCH1R アンタゴニスト化合物には：1 - {4 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル} - 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] ピリジン - 2 (1 H) - オン、4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 1 - {4 - [(1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル} ピリジン - 2 (1 H) - オン、1 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - 4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 (1 H) - オン、4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 1 - {4 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル} ピリジン - 2 (1 H) - オン、4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 1 - {4 - [(1 - プロピルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル} ピリジン - 2 (1 H) - オン及び 4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 1 - (4 - {[(2 S) - 1 - エチルアゼチジン - 2 - イル] メトキシ} フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、並びに薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。

30

【0218】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の DP - IV 阻害剤は、7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジンから選択される。特に、式 I の化合物は、好ましくは、7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ブタノイル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン及び薬学的に許容されるその塩と配合される。

40

【0219】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の H3 (ヒスタミン H3) アンタゴニスト / インバースアゴニストには、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル)

50

オキシ] フェニル} - 2 - エチルピリド [2, 3-d] - ピリミジン - 4 (3H) - オン、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 2 - メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、2 - エチル - 3 - (4 - {3 - [(3S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(3S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 2, 5 - ジメチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン、3 - {4 - [(1 - シクロペンチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 2 - メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、3 - {4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 6 - フルオロ - 2 - メチルピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、3 - {4 - [(1 - シクロブチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル} - 2 - エチルピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロボキシ] フェニル} ピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロボキシ] フェニル} ピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、2, 5 - ジメチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロボキシ] フェニル} - 4 (3H) - キナゾリノン、2 - メチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロボキシ] フェニル} - 5 - トリフルオロメチル - 4 (3H) - キナゾリノン、5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロボキシ] フェニル} - 4 (3H) - キナゾリノン、6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - {4 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロボキシ] フェニル} - 4 (3H) - キナゾリノン、5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(3S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) - 4 (3H) - キナゾリノン、7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(3S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) - 4 (3H) - キナゾリノン、2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(3S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) - 4 (3H) - キナゾリノン、2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン、6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) - 4 (3H) - キナゾリノン、6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - {3 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ} フェニル) - 4 (3H) - キナゾリノン及び薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる、WO 05/077905に開示されている化合物が含まれる。

10

20

30

40

50

【0220】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定の CCK1R アゴニストには：3 - (4 - { [1 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル} - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸；3 - (4 - { [1

ー（３－エトキシフェニル）－２－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル}－１－ピペラジニル）－１－ナフトエ酸；３－（４－{ [１－（３－エトキシフェニル）－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル}－１－ピペラジニル）－１－ナフトエ酸；３－（４－{ [１－（３－エトキシフェニル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル}－１－ピペラジニル）－１－ナフトエ酸；及び３－（４－{ [１－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］カルボニル}－１－ピペラジニル）－１－ナフトエ酸；並びに薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。

【０２２１】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる特定のMC 4 Rアゴニストには、１）（５Ｓ）－１’－{ [(３Ｒ，４Ｒ）－１－tert－ブチル－３－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピペリジン－４－イル］カルボニル}－３－クロロ－２－メチル－５－[１－メチル－１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）エチル]－５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]；２）（５Ｒ）－１’－{ [(３Ｒ，４Ｒ）－１－tert－ブチル－３－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピペリジン－４－イル］カルボニル}－３－クロロ－２－メチル－５－[１－メチル－１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）エチル]－５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]；３）２－（１’－{ [(３Ｓ，４Ｒ）－１－tert－ブチル－４－（２，４－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－イル］カルボニル}－３－クロロ－２－メチル－５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]－５－イル）－２－メチルプロパンニトリル；４）１’－{ [(３Ｓ，４Ｒ）－１－tert－ブチル－４－（２，４－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－イル］カルボニル}－３－クロロ－２－メチル－５－[１－メチル－１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）エチル]－５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]；５）N－[(３Ｒ，４Ｒ）－３－（{ ３－クロロ－２－メチル－５－[１－メチル－１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）エチル]－１’H，５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]－１’－イル}カルボニル）－４－（２，４－ジフルオロフェニル）－シクロペンチル]－N－メチルテトラヒドロ－２H－ピラン－４－アミン；６）２－[３－クロロ－１’－（{ (１Ｒ，２Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－４－[メチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ]－シクロペンチル}－カルボニル）－２－メチル－５Ｈ－スピロ[フロ[３，４－b]ピリジン－７，４’－ピペリジン]－５－イル]－２－メチルプロパンニトリル；並びに薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。

【０２２２】

適切なニューロキニン－１（NK－１）受容体アンタゴニストは、好ましくは本発明のAMP－キナーゼ活性化剤と一緒に使用される。本発明において用いられるNK－１受容体アンタゴニストは、先行技術に十分に開示されている。本発明において用いられる特定のNK－１受容体アンタゴニストには：（±）－（２Ｒ３Ｒ，２Ｓ３Ｓ）－N－{ [２－シクロプロポキシ－５－（トリフルオロメトキシ）－フェニル]メチル}－２－フェニルピペリジン－３－アミン；２－（Ｒ）－（１－（Ｒ）－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）－フェニル）エトキシ）－３－（Ｓ）－（４－フルオロフェニル）－４－（３－（５－オキソ－１H，４H－１，２，４－トリアゾロ）メチル）モルホリン；食欲増進剤；CJ 17493；GW 597599；GW 679769；R 673；RO 67319；R 1124；R 1204；SSR 146977；SSR 240600；T－2328；及びT 2763；又は薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。

【０２２３】

「治療の有効量」なる用語は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医により求められる、組織、系、動物又はヒトにおいて生物学的又は医学的応答（治療すべき疾患の症状の軽

10

20

30

40

50

減を含む)を引き起こす、本発明の化合物の量を意味する。本発明の新規治療法は、当業者に公知の疾患用である。「哺乳動物」なる用語には、ヒト、並びにイヌ及びネコのようなペットが含まれる。

【0224】

第二の活性成分に対する式 I の化合物の重量比は変化し、各成分の有効投与量に依存するであろう。一般に、それぞれの有効投与量が用いられるであろう。従って、例えば、式 I の化合物を D P I V 阻害剤と併用する場合、D P I V 阻害剤に対する式 I の化合物の重量比は、一般に約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、好ましくは約 200 : 1 ~ 約 1 : 200 の範囲であろう。式 I の化合物及び他の活性成分の組成物は、一般に前記範囲内でもあるが、各ケースにおいて各活性成分の有効量が用いられるべきである。

10

【0225】

本発明の構造式 I の化合物は、適切な材料を用い、下記スキーム、中間体及び実施例の方法によって調製することができ、以下の特定の実施例により更に例示する。更に、本明細書に含まれる開示に記載される方法を用い、当業者は、本明細書の請求項に記載の本発明の更なる化合物を容易に調製することができる。しかし、実施例に示される化合物は、本発明と考えられる種のみを生成するとして解釈されない。実施例は、本発明の化合物の調製の詳細を更に示す。当業者は、以下の調製方法の公知の種々の条件及び工程を、これらの化合物を調製するために用いることができることを容易に理解するであろう。本発明の化合物は、通常、例えば本明細書において前述したような薬学的に許容されるそれらの塩の形態で分離される。所望の反応を促進し、所望でない反応を最小限にするためのアミン及びカルボン酸基のための保護基の使用は十分に立証されている。保護基を除去するのに必要な条件は、Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991 のような標準的な教科書に見いだすことができる。CBZ 及び BOC は、有機合成において通常に用いられる保護基であり、これらの除去条件は当業者に公知である。特に示さない限り、全ての温度は摂氏である。質量スペクトル (MS) はエレクトロスプレイイオン質量分析により測定した。

20

【0226】

本発明の化合物の調製の開示において用いられる略語は：AcOH は酢酸であり；C は炭素であり；DIBAL-H は水素化ジイソブチルアルミニウムであり；DCM はジクロロメタンであり；DME は 1, 2-ジメトキシエタンであり；DMF はジメチルホルムアミドであり；DMSO はジメチルスルホキシドであり；Et₂O はジエチルエーテルであり；EtOAc は酢酸エチルであり；dppf は 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンであり；EtOH はエタノールであり；Et₃N はトリエチルアミンであり；h は時間であり；HPLC は高圧液体クロマトグラフィーであり；KOAc は酢酸カリウムであり；L はリットルであり；LC/MS は液体クロマトグラフィー/質量スペクトルであり；M はモルであり；ml 又は mL はミリリットルであり；MeCN はアセトニトリルであり；MeI はヨウ化メチルであり；MeOH はメタノールであり；min は分であり；mmol はミリモルであり；m-CPA はメタクロロ過安息香酸であり；N は規定であり；NaOAc は酢酸ナトリウムであり；NBS は N-ブロモスクシンアミドであり；NIS は N-ヨードスクシンアミドであり；PPh₃ はトリフェニルホスフィンであり；wt % は重量パーセントであり；psi はポンド毎平方インチであり；Rt は保持時間であり；ロッシェル塩は酒石酸カリウムナトリウムであり；SEM は 2- (トリメチルシリル) エトキシメチルであり；SEMC I は 2- (トリメチルシリル) -エトキシメチルクロライドであり；TBAF はフッ化テトラブチルアンモニウムであり；TFA はトリフルオロ酢酸であり；THF はテトラヒドロフランである。

30

40

【0227】

マイクロ波 (MW) 反応は、示された反応時間、一定に保持された固定温度で、密封反応容器内で、Biotage Emrys Optimizer を操作する単一モードで

50

実施した。中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) の精製は、35～60ミクロンのシリカゲルをプレバックした Teledyne ISCO Redi Sep 順相カラムを用いて実施した。LC-MSシステムは、0.1 mL/分の流速を受ける Shimadzu UV検出器を用い、0.1 mL/分の流速を受ける陽イオンモードにおいて操作する Applied Biosystems API 150 EX MSを含んでいた。特に示さない限り、LC条件は、溶媒A=アセトニトリル中0.03% TFA；溶媒B=水中0.05% TFA；流速=10 mL/分；カラム：Chromolith Performance RP-18e、100×4.6 mm；勾配プログラム：分(%B) 0(95)、1.6(5)、2.6(5)、2.7(95)、3.0(95)であった。特に示さない限り、¹H NMRは、DMSO-d₆中、300又は500 MHzで得て、基準線内部標準としてCD₂H₅(O)CD₃(δ 2.504)を用いた単位 δ で記録した。C、H、N微量分析は、Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJにより実施した。

10

【0228】

以下の反応スキームは、本発明において開示される構造式 I の化合物の合成のために使用することのできる方法を示す。特に示さない限り、全ての置換基は前述した。有機合成の文献において公知の合成変換に基づくいくつかの方法を、一般式 I の標題の化合物の調製のために使用することができる。

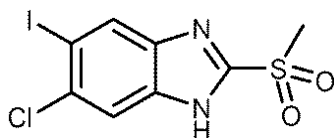
【0229】

中間体 1 A

20

【0230】

【化14】



【0231】

6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 A 5-クロロ-4-ヨード-2-ニトロアニリン

5-クロロ-2-ニトロアニリン (25 g、145 mmol) の AcOH (250 mL) 中の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (32.6 g、145 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で一晩攪拌し、室温まで冷却し、ろ過した。固体の残渣を AcOH、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び水で洗浄し、次いで乾燥し、所望の生成物を褐色の固体として得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

30

【0232】

工程 B 4-クロロ-5-ヨードベンゼン-1,2-ジアミン

5-クロロ-4-ヨード-2-ニトロアニリン (36.5 g、122 mmol) の EtOH (800 mL) 及び水 (150 mL) 中の溶液に、鉄粉末 (38 g、673 mmol) 及び NH₄Cl (16 g、306 mmol) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、50 °C で一晩加熱した。追加の鉄粉末 (38 g、673 mmol) 及び NH₄Cl (16 g、306 mmol) を加え、加熱を 45 時間続けた。反応混合物を冷却し、ろ過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、所望の生成物を灰色の固体として得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

40

【0233】

工程 C 5-クロロ-6-ヨード-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン

4-クロロ-5-ヨードベンゼン-1,2-ジアミン (50 g、198 mmol) の EtOH (300 mL) 中の溶液に、水 (50 mL) 中の KOH (15.7 g、238 mmol)、次いで二硫化炭素 (14.4 mL、238 mmol) を加えた。混合物を 3 時間

50

、還流しながら加熱し、冷却し、ろ過した。ろ液に水（300 mL）、次いで水（50 mL）中の AcOH（25 mL）を加えた。沈殿を集め、水及び少量の EtOH で洗浄し、乾燥し、所望の生成物を褐色の粉末として得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0234】

工程 D 6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール

0℃で、5-クロロ-6-ヨード-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン（1 g、3.22 mmol）のアセトン（20 mL）中の溶液に、K₂CO₃（0.22 g、1.61 mmol）、次いでヨードメタン（0.1 mL、1.61 mmol）を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。追加の K₂CO₃（1.61 mmol）及びヨードメタン（1.61 mmol）を加え、室温で一晩攪拌を続けた。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。濃縮し、所望の生成物を白色の泡状物質として得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

10

【0235】

工程 E 6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール（1.0 g、3.08 mmol）の DCM（50 mL）中の懸濁液に、m-クロロ過安息香酸（1.4 g、6.16 mmol）を加えた。反応物を室温で10分間攪拌し、次いで10% NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を濃縮した。残渣を MeOH（3 mL）で粉砕し、ろ過し、標題の化合物を白色粉末として得た。LC-MS：C₈H₆ClIN₂O₂S の計算値 356.57，実測値 m/e 357.30 (M+H)⁺ (Rt 1.21/2 min)。NMR (CD₃OD)：8.3 (1H, s)，7.9 (1H, s)，3.3 (3H, s)。

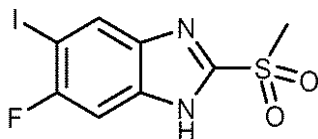
20

【0236】

中間体 1 B

【0237】

【化15】



30

【0238】

6-フルオロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

適切な出発原料で開始し、中間体 1 A について記載されたのと同じ方法により中間体 1 B を調製した。LC-MS：C₈H₆FIN₂O₂S の計算値 340.11，実測値 m/e 341.0 (M+H)⁺ (Rt 2.45/4 min)。NMR (D₆-アセトン)：8.22 (1H, s)，7.60 (1H, d)，3.45 (3H, s)。

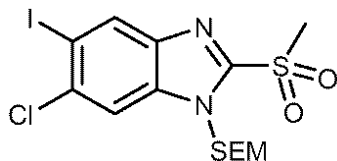
【0239】

中間体 2 A

40

【0240】

【化16】



【0241】

6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール

50

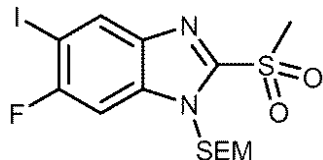
中間体 1 A (26.8 g、75 mmol) の THF (200 mL) 中の溶液に、Et₃N (20.95 mL、150 mmol) 及び 2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (17.29 mL、98 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。有機層を 2 N HCl 水溶液及び食塩水で洗浄し乾燥し (MgSO₄)、濃縮し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₁₄H₂₀ClN₂O₃SSi の計算値 485.97, 実測値 m/e 428.83 (M+H)⁺ (Rt 2.30 min)。

【0242】

中間体 2 B

【0243】

【化 17】



【0244】

6-フルオロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール

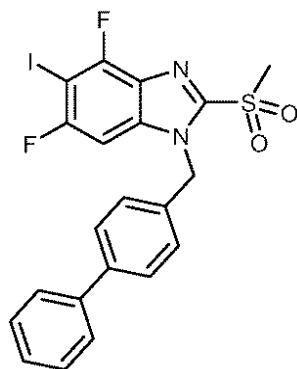
適切な出発原料を用いて開始し、中間体 2 A について記載したのと同じ方法により中間体 2 B を調製した。LC-MS: C₁₄H₂₀FIN₂O₃SSi の計算値 470.37, 実測値 m/e 413 (M-Me₃SiH+O+H)⁺ (Rt 2.25 min)。NMR (CDCl₃): 8.20 (1/2H, s), 8.03 (1/2H, s); 7.50 (1/2H, d), 7.33 (1/2H, d); 5.89 (2H, s); 3.65 (2H, m); 3.55 (3H, s); 0.95 (2H, m); -0.98 (9H, s)。

【0245】

中間体 2 C

【0246】

【化 18】



【0247】

1-(ビフェニル-4-イルメチル)-4,6-ジフルオロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

工程 A N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン

1,3,5-トリフルオロ-2-ニトロベンゼン及び1-ビフェニル-4-イルメタミンの THF (200 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (10.9 g、79 mmol) を加えた。混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮し、所望の生成物を濃いオレンジ色の固体として得た。

【0248】

工程 B N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジフルオロ-4-ヨード-2-

ニトロアニリン

N-（ビフェニル-4-イルメチル）-3, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン（10.86 g、31.9 mmol）のAcOH（150 mL）中の溶液にNIS（7.9 g、35.1 mmol）を加えた。70℃で2時間加熱した後、反応混合物を濃縮し、EtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。DCM／ヘキサンから再結晶し、所望の生成物を赤色固体として得た。

【0249】

工程C N'-（ビフェニル-4-イルメチル）-3, 5-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン-1, 2-ジアミン

N-（ビフェニル-4-イルメチル）-3, 5-ジフルオロ-4-ヨード-2-ニトロアニリン（12.12 g、26 mmol）のEtOH（70 mL）溶液中の鉄（10.89 g、195 mmol）の懸濁液に、AcOH（6.7 mL、117 mmol）の20%水溶液を加えた。76℃で2時間加熱した後、揮発成分を除去した。残渣をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物をCelite（登録商標）によりろ過し、水酸化アンモニウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。10～50% EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、所望の生成物を黄色の固体として得た。

【0250】

工程D 1-（ビフェニル-4-イルメチル）-4, 6-ジフルオロ-5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン

N'-（ビフェニル-4-イルメチル）-3, 5-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン-1, 2-ジアミン（9.68 g、22.19 mmol）のDMSO（30 mL）中の溶液に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール（4.75 g、26.6 mmol）を加えた。室温で16時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、沈殿した固体を集め、所望の生成物を得た。

【0251】

工程E 1-（ビフェニル-4-イルメチル）-4, 6-ジフルオロ-5-ヨード-2-（メチルチオ）-1H-ベンゾイミダゾール

炭酸セシウム（14.9 g、45.7 mmol）及び 1-（ビフェニル-4-イルメチル）-4, 6-ジフルオロ-5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン（10.94 g、22.87 mmol）のTHF（100 mL）中の溶液に、ヨードメタン（メチル-tert-ブチルエーテル中、2 M、22.87 mL、45.7 mmol）を加えた。室温で一晩攪拌した後、揮発成分を除去した。15～60% EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、所望の生成物をベージュ色の固体として得た。

【0252】

工程F 1-（ビフェニル-4-イルメチル）-4, 6-ジフルオロ-5-ヨード-2-（メチルスルホニル）-1H-ベンゾイミダゾール

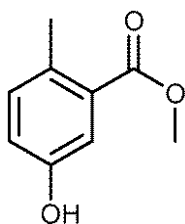
DCM（200 mL）中のm-CPBA（10 g、44.6 mmol）を、1-（ビフェニル-4-イルメチル）-4, 6-ジフルオロ-5-ヨード-2-（メチルチオ）-1H-ベンゾイミダゾール（10.98 g、22.3 mmol）に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。m-CPBAを更に3 g加え、攪拌を1時間続けた。揮発成分を除去し、残渣をEtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。15～30% EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS：C₂₁H₁₅F₂IN₂O₂Sの計算値 523.99, 実測値 m/e 525.00 (M+H)⁺ (Rt 2.15 min)。

【0253】

中間体 3

【0254】

【化19】



【0255】

メチル5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾアート

10

工程A メチル2-メチル-5-ニトロベンゾアート

2-メチル-5-ニトロ安息香酸(60g、331mmol)のMeOH(400mL)中の溶液に、HCl(ジオキサン中、4M)(10mL)を加えた。混合物を、一晚還流して加熱した。揮発成分を除去し、残渣をEtOAcで溶解し、飽和NaHCO₃水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濃縮し、所望の生成物を白色の粉末として得た。

【0256】

工程B メチル5-アミノ-2-メチルベンゾアート

メチル2-メチル-5-ニトロベンゾアート(60g、307mmol)のMeOH(600mL)中の溶液に、Pd(炭素上、10重量%)(1.6g)を加えた。反応物を水素雰囲気下(30~50psi)、1時間振盪し、セライトパッドでろ過し、濃縮し、所望の生成物を赤色のペーストとして得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

20

【0257】

工程C メチル5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾアート

水浴中、メチル5-アミノ-2-メチルベンゾアート(50g、303mmol)を含むフラスコに、硫酸(89g、908mmol)の0℃の水(700mL)溶液を加えた。得られた混合物を、混合物が曇った溶液になるまで攪拌した。亜硝酸ナトリウム(21g、303mmol)の冷水(200mL)中の溶液を滴下して加え、攪拌を、0℃で1時間、更に100℃で1時間続けた。反応物を冷却し、ろ過により固体を集め、水で洗浄した。得られた濃紅色の固体をMeOH(500mL)に再溶解した。木炭(2g)を加え、反応物を還流して1時間加熱した。混合物をろ過し、濃縮した。0~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₉H₁₀O₃の計算値 166.17, 実測値 m/e : イオン化せず(Rt0.89/2min). NMR(CDCl₃): 7.48(1H, s), 7.15(1H, d); 6.95(1H, d), 6.04(1H, s); 3.95(3H, s); 2.53(3H, s).

30

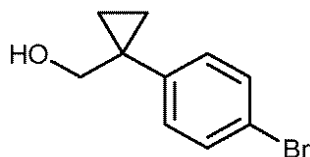
【0258】

中間体4

【0259】

40

【化20】



【0260】

[1-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]メタノール

0℃で、1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸(480mg、1.991mmol)のTHF(12mL)中の溶液に、LiAlH₄(THF中、2M)(1

50

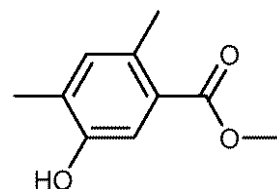
． 6 mL、3． 20 mmol）を加えた。反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いで、0℃において水（3 mL）により反応を停止した。混合物をEtOAc（30 mL）及び1 N酒石酸カリウムナトリウム水溶液で希釈し、室温で2時間攪拌した。有機層を除去した。水層をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、標題の化合物を得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS C₁₀H₁₁BrOの計算値 226，イオン化せず。Rt：2． 85／5． 5 min．

【0261】

中間体 5

【0262】

【化21】



【0263】

メチル5-ヒドロキシ-2,4-ジメチルベンゾアート

工程 A メチル5-アミノ-2,4-ジメチルベンゾアート

メチル2,4-ジメチルベンゾアート（1． 48 g、9． 01 mmol）を含むフラスコを氷浴で冷却した。H₂SO₄（1． 5 mL、28． 1 mmol）及びHNO₃（1． 5 mL、23． 5 mmol）の混合物を慎重に加えた。50分後、混合物を氷に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣を30 mLのメタノールに溶解した。Pd（炭素上、10重量%）（120 mg）を加え、反応物を水素雰囲気下（50 psi）で、1時間振盪した。反応物をろ過し、濃縮した。50～75% EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 7． 34（s， 1H）， 6． 96（s， 1H）， 4． 05（bs， 1H）， 3． 88（s， 3H）， 2． 50（s， 3H）， 2． 22（s， 3H）。

【0264】

工程 B メチル5-ヒドロキシ-2,4-ジメチルベンゾアート

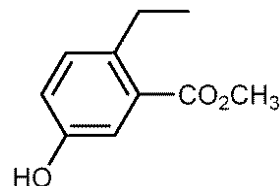
5 mLの水中のメチル5-アミノ-2,4-ジメチルベンゾアート（0． 752 g、4． 20 mmol）を氷浴で冷却した。H₂SO₄（1． 1 mL、21 mmol）、次いで3 mLの水中の亜硝酸ナトリウム（0． 301 g、4． 4 mmol）の溶液を加えた。反応物を氷浴中で30分間、次いで、油浴中、100℃で60分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc及び食塩水で分配した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、標題の化合物を黄色の油状物質として得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 7． 48（s， 1H）， 7． 00（s， 1H）， 5． 95（bs， 1H）， 3． 90（s， 3H）， 2． 50（s， 3H）， 2． 28（s， 3H）。

【0265】

中間体 6

【0266】

【化22】



【0267】

メチル2-エチル-5-ヒドロキシベンゾアート

適切な出発原料で開始し、中間体5について記載されたのと同じ方法により中間体6を

10

20

30

40

50

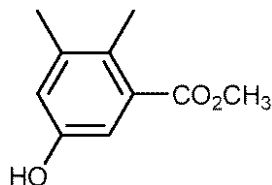
調製した。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41 (d, 1H, $J = 2.8\text{ Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.98 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.2\text{ Hz}$), 6.3 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.90 (q, 2H, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.21 (t, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$).

【0268】

中間体 7

【0269】

【化23】



10

【0270】

メチル 5-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゾアート

適切な出発原料で開始し、中間体 5 について記載されたのと同じ方法により中間体 7 を調製した。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.12 (d, 1H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 5.90 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

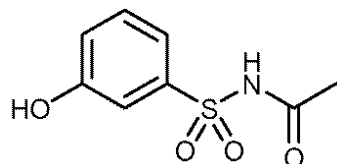
【0271】

20

中間体 8

【0272】

【化24】



【0273】

N-[(3-ヒドロキシフェニル)スルホニル]アセトアミド

30

工程 A N-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アセトアミド

3-メトキシベンゼンスルホンアミド (2 g、10.68 mmol) 及び無水酢酸 (1.51 mL、16.0 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の溶液に、2 滴の濃硫酸を加えた。反応物を 60 °C で 1 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。水 (15 mL) を加え、沈殿した固体を集め、乾燥し、所望の生成物を白色固体として得た。

【0274】

工程 B N-[(3-ヒドロキシフェニル)スルホニル]アセトアミド

0 °C で、N-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]アセトアミド (0.4 g、1.75 mmol) の DCM 中の溶液に、 BBR_3 を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。pH = 4 のバッファーで反応物の反応を停止し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、標題の化合物を得た。LC-MS: m/e 216 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (0.5 min).

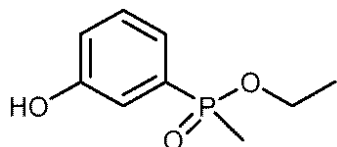
40

【0275】

中間体 9

【0276】

【化25】



50

【0277】

エチル (3-ヒドロキシフェニル) メチルホスフィナート

工程 A エチル (3-メトキシフェニル) メチルホスフィナート

室温で、1-ヨード-3-メトキシベンゼン (2.75 g、11.75 mmol) 及び NiCl_2 (0.076 g、0.588 mmol) の混合物を、エチルジメチルホスフィナート (2.08 g、15.3 mmol) に加えた。反応混合物を2.5時間かけ、徐々に170℃まで加熱した。反応混合物を、EtOAc及び水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。66~100% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を得た。

【0278】

工程 B エチル (3-ヒドロキシフェニル) メチルホスフィナート

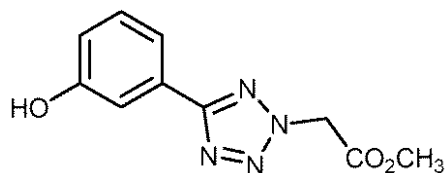
0℃で、エチル (3-メトキシフェニル) メチルホスフィナート (0.169 g、0.789 mmol) のDCM中の溶液に、 BBr_3 (3.16 mL、DCM中、1 M溶液) を加えた。反応物を室温で15分間攪拌し、次いで、EtOAc及び飽和 NaHCO_3 水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮し、標題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.35–7.40 (m, 1H), 7.19–7.26 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J=8.3$, 2.6 Hz), 3.85–4.05 (m, 2H), 1.69 (d, 3H, $J=14.6$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。

【0279】

中間体 10

【0280】

【化26】



【0281】

メチル [5-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] アセタート

室温で、3-(2H-テトラゾール-5-イル) フェノール (250.8 mg、1.547 mmol) のMeCN (10 mL) 中の溶液に、 Et_3N (0.237 mL、1.701 mmol)、次いでプロモ酢酸メチル (260 mg、1.701 mmol) を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。揮発成分を除去した。30~60% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J=8.0$, 2.3 Hz), 5.53 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【0282】

中間体 11A

【0283】

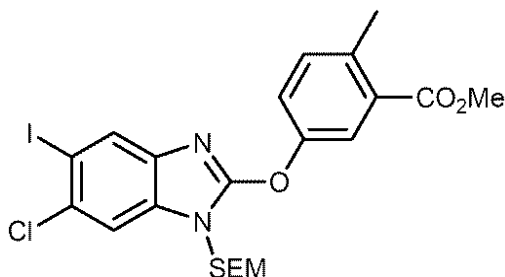
10

20

30

40

【化 2 7】



【0 2 8 4】

10

メチル 5-[(6-クロロ-5-ヨード-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート

中間体 3 (1 g、6.57 mmol) 及び中間体 2 A (2.1 g、4.31 mmol) の DMF (30 mL) 中の溶液に K_2CO_3 (2.3 g、16.64 mmol) を加えた。反応物を室温で 24 時間攪拌した。揮発成分を除去し、残渣を 2 N HCl 水溶液で酸性にし、EtOAc で抽出した。有機物を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮し、標題の化合物を褐色の固体として得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS: $C_{21}H_{24}ClN_2O_4Si$ の計算値 558.02, 実測値 m/e 558.82 (M+H) + (Rt 2.26 min)。

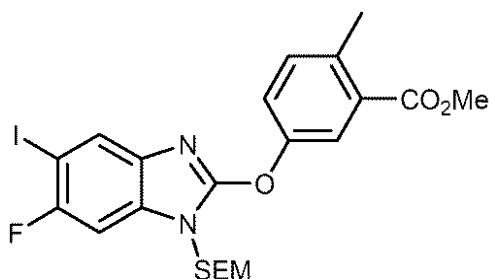
【0 2 8 5】

20

中間体 1 1 B

【0 2 8 6】

【化 2 8】



30

【0 2 8 7】

メチル 5-[(6-フルオロ-5-ヨード-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート

適切な出発原料で開始し、中間体 1 A について記載されたのと同じ方法により中間体 1 1 B を調製した。LC-MS: $C_{21}H_{24}ClN_2O_4Si$ の計算値 558.02, 実測値 m/e 558.82 (M+H) + (Rt 2.26 min)。

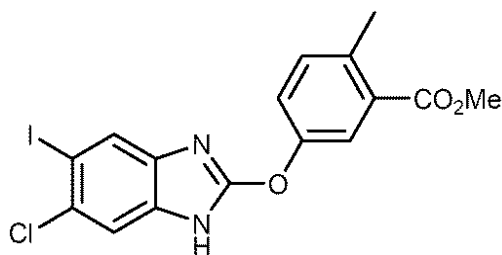
【0 2 8 8】

中間体 1 2

【0 2 8 9】

40

【化 2 9】



【0 2 9 0】

メチル 5-[(6-クロロ-5-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]

50

] - 2 - メチルベンゾアート

中間体 11 A (7.5 g、13.1 mmol) を HCl (ジオキサン中、4 M) (250 mL) に溶解し、室温で 65 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で分配した。有機層を濃縮し、標題の化合物を白色の粉末として得た。LCMS: C₁₆H₁₂ClIN₂O₃ の計算値 442.64, 実測値 m/e 443.9 (M+H)⁺, (Rt 2.05/4 min).

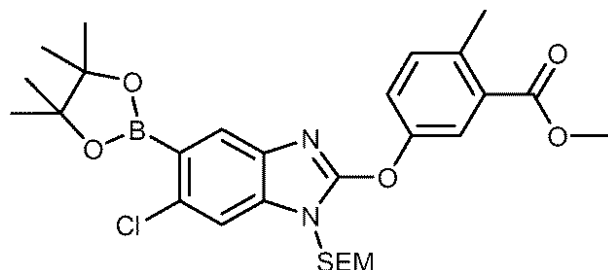
【0291】

中間体 13

【0292】

【化30】

10



【0293】

メチル 5 - [(6 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) オキシ] - 2 - メチルベンゾアート

20

中間体 11 A (15.98 g、27.9 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (7.22 g、28.5 mmol)、KOAc (8.21 g、84 mmol) 及び PdCl₂(dppf) (0.612 g、0.837 mmol) の DMSO (100 mL) 中の溶液を脱気し、次いで窒素でフラッシュした。このサイクルを 4 回繰り返した。次いで、反応物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を氷水で希釈し、Et₂O で抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。4 : 1 のヘキサン : EtOAc で溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を赤みがかった褐色の油状物質として得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS : C₂₈H₃₈BClN₂O₆Si の計算値 572.23, 実測値 m/e 572.96 (M+H)⁺ (Rt 2.54 min). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1/2H), 7.55 (s, 1/2H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

30

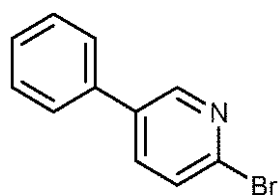
【0294】

中間体 14

【0295】

【化31】

40



【0296】

2 - ブロモ - 5 - フェニルピリジン

ヨードベンゼン (0.1 mL、0.894 mmol) 及び 2 - ブロモピリジン - 5 - ボ

50

ロン酸 (271 mg、1.340 mmol) の DMF (4 mL) 中の溶液に、 Na_2CO_3 (1.117 mL、2.234 mmol)、次いで $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51.6 mg、0.045 mmol) を加えた。反応物を 60 °C で 4 時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を、EtOAc 及び水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。4 : 1 のヘキサン : EtOAc で溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を灰色がかった白色固体として得た。LC-MS : $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}$ の計算値 234.09, 実測値 m/e 236.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Rt 1.72 min)。

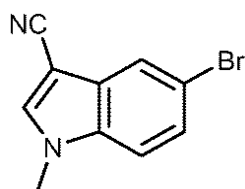
【0297】

中間体 15

10

【0298】

【化32】



【0299】

5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

0 °C で、5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボニトリル (240 mg、1.086 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、NaH (130 mg、3.26 mmol) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌した後、MeI (0.102 mL、1.629 mmol) を加えた。LCMS により完了を判断し、水で反応物の反応を停止した。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮し、所望の生成物を灰色がかった白色の固体として得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS : $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2$ の計算値 235.08, 実測値 m/e 236.97 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Rt 1.04 / 2 min)。

20

【0300】

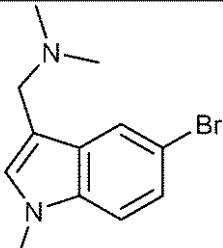
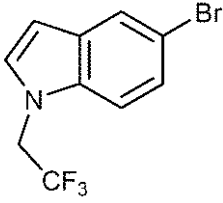
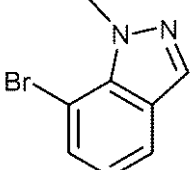
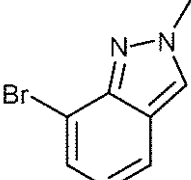
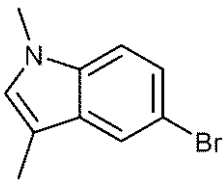
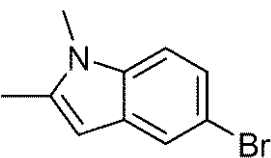
5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボニトリルを、市販の供給源又は中間体由来の適切なアミン、アルコール、酸又はヘテロ環に置き換え；MeI を、市販の供給源由来の適切なアルキル化剤に置き換えることにより、中間体 15 について記載された方法に従い、表 I-1 の中間体 16 ~ 30 を調製した。

30

【0301】

【表 I - 1】

表 I-1. 中間体 15 に記載の方法により調製される中間体

中間体 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル <i>m/e</i>
16	1-(5-ブロモ-1-メチル- 1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N,N</i> -ジメチルメタン アミン		223.9
17	5-ブロモ-1-(2,2,2- トリフルオロエチル)- 1 <i>H</i> -インドール		278.7
18	7-ブロモ-1-メチル-1 <i>H</i> - インダゾール		213.1
19	7-ブロモ-2-メチル-2 <i>H</i> - インダゾール		213.1
20	5-ブロモ-1,3-ジメチル- 1 <i>H</i> -インドール		224.9
21	5-ブロモ-1,2-ジメチル- 1 <i>H</i> -インドール		225.0

【0302】

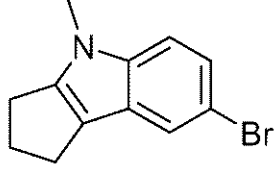
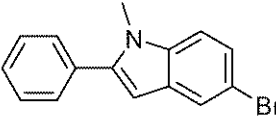
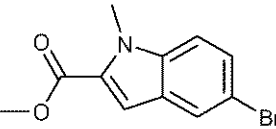
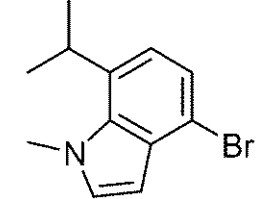
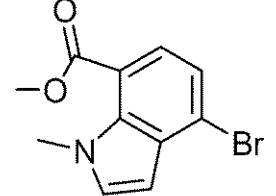
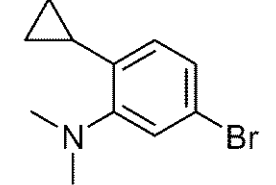
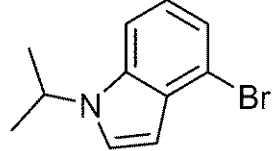
10

20

30

40

【表 I - 2】

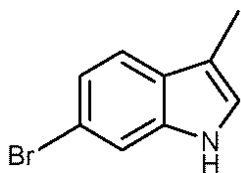
22	7-ブromo-4-メチル- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ シクロペンタ [b] インドール		250.7
23	5-ブromo-1-メチル-2- フェニル-1H-インドール		287.87
24	メチル 5-ブromo-1- メチル-1H-インドール- 2-カルボキシラート		270.1
25	4-ブromo-7-イソプロピル- 1-メチル-1H-インドール		253.6
26	メチル 4-ブromo-1-メチル- 1H-インドール-7- カルボキシラート		268.2
27	5-ブromo-2-シクロ プロピル-N, N-ジメチル アニリン		339.98
28	4-ブromo-1-イソプロピル- 1H-インドール		238.03

【0303】

中間体 29

【0304】

【化33】



【0305】

6-ブromo-3-メチル-1H-インドール

工程 A 6-ブromo-3-ヒドロキシ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール

10

20

30

40

50

ルー 2 - オン

6-ブロモ-1H-インドール-2, 3-ジオン (2.2 g、9.73 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、CH₃MgBr (THF中、2 M) (14.6 mL、29.2 mmol) を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) 及びEtOAc (50 mL) で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮し、所望の化合物を得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0306】

工程 B 6-ブロモ-3-メチル-1H-インドール

6-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.25 g、1.0 mmol) 及びBH₃-S(CH₃)₂ (5.16 mL、1.0 M、5.16 mmol) の混合物を、THF (20 mL) 中、60℃で加熱した。MeOHを用いて反応を停止した。揮発成分を除去した。4:1のヘキサン:EtOAcで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た。LC-MS: C₉H₈BrNの計算値 210.07, 実測値 m/e 211.0 (M+H)⁺ (Rt 1.14 min).

10

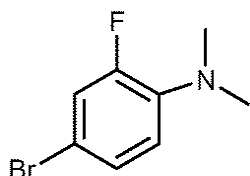
【0307】

中間体 30

【0308】

【化34】

20



【0309】

4-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジメチルアニリン

室温で、2-フルオロ-4-ブロモアニリン (1.0 g、5.26 mmol) のAcOH (20 mL) 中の溶液にNaCNBH₃ (1.654 g、26.3 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩 (約17時間) 攪拌した。反応物を氷浴中で冷却した。水 (10 mL) を加え、次いでpH>11になるまで固体のKOHを加えた。混合物をDCMで抽出した。一緒にした抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濃縮し、標題の化合物を得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS: C₈H₉BrFNの計算値 218.07, 実測値 m/e 219.99 (M+H)⁺ (Rt 0.96 min).

30

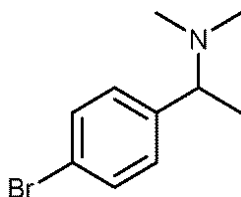
【0310】

中間体 31

【0311】

【化35】

40



【0312】

1-(4-ブロモフェニル)-N, N-ジメチルエタナミン

1-(4-ブロモフェニル)エチルミン (1.65 g、8.25 mmol)、ホルムアルデヒド水溶液 (1.8 mL、水中37重量%、24.74 mmol) 及びNaOAc (2.71 g、33.0 mmol) のMeOH (15 mL) 中の溶液を室温で5分間攪拌した。NaCNBH₃ (1.04 g、16.5 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪

50

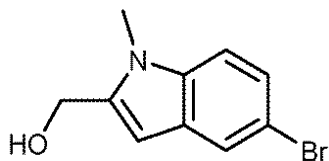
拌した。反応物を、水及び E t O A c で分配した。有機層を 2 N N a O H 水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、濃縮し、標題の化合物を得、これは更に精製することなく用いた。

【0313】

中間体 3 2

【0314】

【化 3 6】



10

【0315】

(5-プロモ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) メタノール

0℃で、中間体 2 4 (100mg、0.373mmol) の T H F (4mL) 中の溶液に L i A l H ₄ (0.4mL、0.800mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、氷水で反応を停止した。水層を E t O A c で抽出した。一緒にした有機物を乾燥し (M g S O ₄)、ろ過し、濃縮し、標題の化合物を得、これは更に精製することなく用いた。L C - M S : C ₁₀ H ₁₀ B r N O の計算値 240.1, 実測値 m/e 242.1 (M+H)⁺ R t (3.04/4min.) .

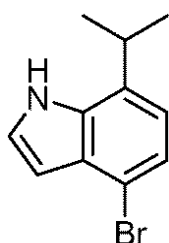
20

【0316】

中間体 3 3

【0317】

【化 3 7】



30

【0318】

4-プロモ-7-イソプロピル-1H-インドール

工程 A 4-プロモ-1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン

1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン (5g、30.3mmol) 及び N B S (5.39g、30.3mmol) を、T F A (150mL) 及び H ₂ S O ₄ (15mL) に溶解した。反応物を室温で 15 時間攪拌し、次いで氷水 (200mL) に注ぎ入れた。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0319】

工程 B 4-プロモ-7-イソプロピル-1H-インドール

-40℃で、ビニルマグネシウムブロマイド (T H F 中、1M) (98mL、98mmol) を、T H F (60mL) 中、4-プロモ-1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン (4g、16.39mmol) に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで飽和 N H ₄ C l 水溶液に注ぎ入れ、エーテルで抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を乾燥し (M g S O ₄)、濃縮した。1~20% E t O A c /ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た。L C - M S : C ₁₁ H ₁₂ B r N の計算値 237.02, 実測値 m/e 238.2 (M+H)⁺ R t (1.96/4min.) .

40

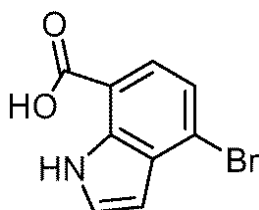
【0320】

中間体 3 4

50

【0321】

【化38】

4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボン酸

適切な出発原料で開始し、中間体33の工程Bの方法により中間体34を調製した。

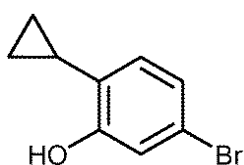
10

【0322】

中間体35

【0323】

【化39】



【0324】

20

5-ブロモ-2-シクロプロピルフェノール

0℃で、5-ブロモ-2-シクロプロピルアニリン(300mg、1.42mmol)に、 H_2SO_4 (0.23mL、4.31mmol)の水(2mL)中の氷冷溶液を加えた。反応物を10分間攪拌し、次いで2mLの冷水中の亜硝酸ナトリウム(98mg、1.415mmol)を滴下して加えた。反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで、100℃で1時間加熱した。反応物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、標題の化合物を得、これは更に精製することなく用いた。LC-MS $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ の計算値 211.98, イオン化せず, (Rt: 1.57/4min.)。

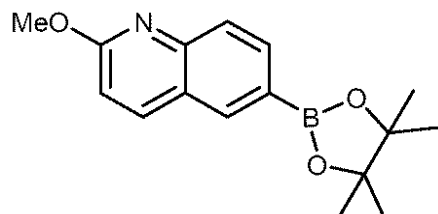
【0325】

30

中間体36

【0326】

【化40】



【0327】

40

2-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン

6-ブロモ-2-メトキシキノリン(400mg、1.68mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(482mg、1.90mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (41mg、0.050mmol)及び NaOAc (413mg、5.04mmol)をDMF(10mL)に溶解し、90℃で24時間加熱した。反応物を濃縮し、EtOAcで希釈し、ろ過した。ろ液を濃縮した。10%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_3$ の計算値 285.15, 実測値 m/e 286.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (Rt 2.06min.)。

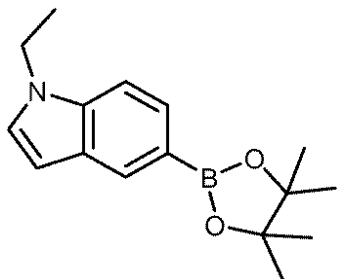
50

【0328】

中間体 37

【0329】

【化41】



10

【0330】

1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (400 mg、1.65 mmol、Aldrich) の THF (4 mL) 中の溶液を、NaH (43 mg、1.81 mmol) の THF (4 mL) 中の 0 °C の懸濁液に加えた。反応混合物を 0 °C に 15 分間維持し、ヨードエタン (0.200 mL、2.47 mmol) を加え、反応物を 50 °C で 30 分間加熱した。混合物を、水及び EtOAc で分配した。水層を EtOAc で抽出し、一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。1~8% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₁₆H₂₂BN₂O₂ の計算値 271.16, 実測値 m/e 273.2 (M+H)⁺ (Rt 2.09 min)。

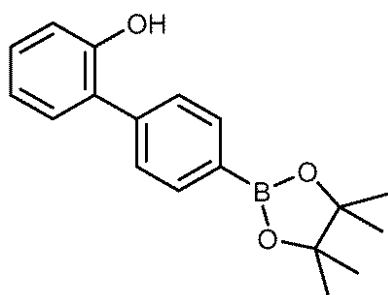
20

【0331】

中間体 38

【0332】

【化42】



30

【0333】

4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-2-オール

40

工程 A 4'-ブロモビフェニル-2-オール

1-ブロモ-4-ヨードベンゼン (2.05 g、7.25 mmol) 及び 2-ヒドロキシベンゼンボロン酸 (1 g、7.25 mmol) のジオキサン (50 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (水中、2 M) (5.5 mL、10.9 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (209 mg、0.18 mmol) を加えた。反応物を 100 °C で 1 時間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を淡黄色の油状物質として得た。

【0334】

工程 B 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-2-オール

50

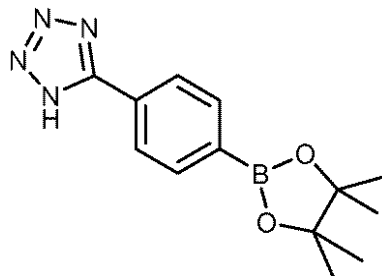
4'-ブロモビフェニル-2-オール (310 mg、1.24 mmol) 及びビス (ピナコラート) ジボロン (348 mg、1.37 mmol) の DME (3 mL) 中の溶液に、酢酸カリウム (366 mg、3.73 mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム II DCM 付加物 (25.4 mg、31 μ mol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を白色固体として得た。

【0335】

中間体 39

【0336】

【化43】



【0337】

5-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル]-1H-テトラゾール

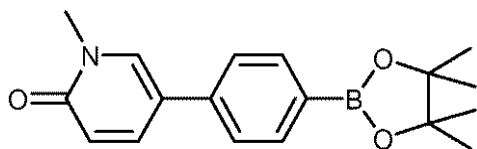
4-(シアノフェニル) ボロン酸 (220 mg、1.497 mmol) の DME (1.5 mL) 中の溶液に、ピナコール (186 mg、1.574 mmol) 及び MgSO_4 (660 mg、5.48 mmol) を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、次いでろ過し、DME (1 mL) で洗浄した。ろ液にアジドトリメチルシラン (0.4 mL、3.01 mmol) 及びジブチルスズオキシド (37 mg、0.149 mmol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で15分間加熱した。反応混合物を濃縮した。50:50の EtOAc : ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_2$ の計算値 272.14, 実測値 m/e 273.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Rt (1.61 / 4 min.).

【0338】

中間体 40

【0339】

【化44】



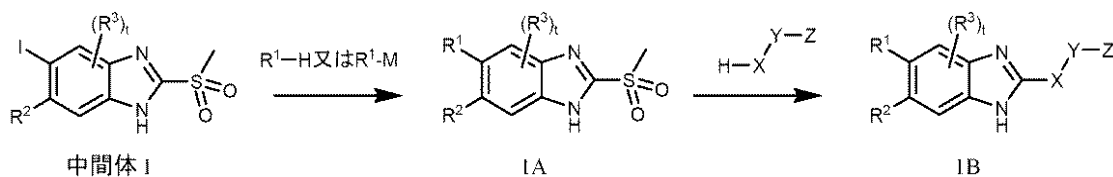
【0340】

1-メチル-5-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロン-2-イル) フェニル] ピリジン-2 (1H)-オン

5-ブromo-1-メチルピリジン-2-(1H)-オン (250 mg、1.330 mmol) のジオキサン (16 mL) 中の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg、0.087 mmol)、1-4-ベンゼンジボロン酸ジピナコールエステル (1.23 g、3.73 mmol) 及び 1M K_2CO_3 水溶液 (4.8 mL) を加えた。反応混合物を120℃で30分間加熱し、冷却し、EtOAc 及び水で分配した。水層を EtOAc で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮した。20~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た。LC-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_3$ の計算値 311.17, 実測値

m/e 312.5 (M+H) + (Rt: 1.75 / 4 min).
 【0341】
 【化45】

スキーム 1



10

【0342】

スキーム 1 において、中間体 1 を、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下、ボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン (R^1-M) と反応し、化合物 1A を得る。また、中間体 1 を、ヨウ化銅 (I) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下、アセチレン (R^1-H) と反応して化合物 1A を得る。それに続く、化合物 1A と $H-X-Y-Z$ (ここで、 $X-H$ はアルコール、チオール又はアミンである) との反応、必要に応じてエステル Z の加水分解により、2-置換ベンゾイミダゾール 1B を得る。

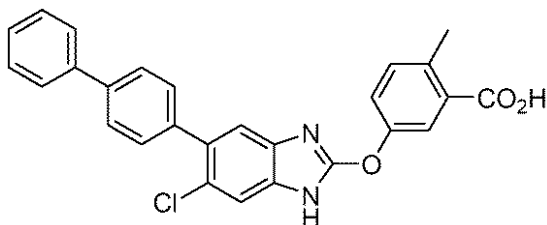
20

【0343】

実施例 1

【0344】

【化46】



【0345】

5-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチル安息香酸

工程 A 5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

リン酸三カリウム (水中、2 M 溶液) (63 mL、126 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (2 g、1.7 mmol)、4-ビフェニルボロン酸 (12.5 g、63.1 mmol) 及び中間体 1A (15 g、42.1 mmol) のジオキサン (300 mL) 中の溶液を 100 °C で 5 時間加熱した。水層を除去し、有機層を濃縮し、EtOAc 及び DCM で希釈し、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を白色固体として得、これは、更に精製することなく次の工程で用いた。

40

【0346】

工程 B メチル 5-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート

5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール (6.08 g、36.6 mmol) 及び中間体 5 (7 g、18.28 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液を濃縮した。得られた固体を密封容器内、窒素雰囲気下に置き、130 °C で 3 時間加熱し、次いで、冷却し、EtOAc 及び水で抽出した。混合物をろ過し、有機層を濃縮した。40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を白色の泡状物質として得た。

【0347】

50

工程 C 5-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチル安息香酸

メチル 5-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート (11 g、23.46 mmol) の MeOH/水 (1:1) (250 mL) 中の溶液に NaOH (水中、5 M) (23.46 mL、117 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 1 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、水で希釈し、2 M HCl 水溶液で酸性にした。沈殿した白色固体をろ過し、乾燥し、標題の化合物を白色粉末として得た。LCMS: $C_{27}H_{19}ClN_2O_3$ の計算値 454.90, 実測値 m/e 455.5 ($M+H$)⁺ (Rt 2.27/4 min). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.98–7.35 (m, 14H), 2.62 (s, 3H).

10

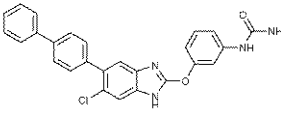
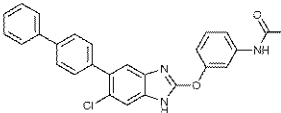
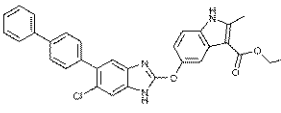
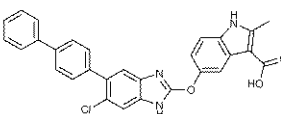
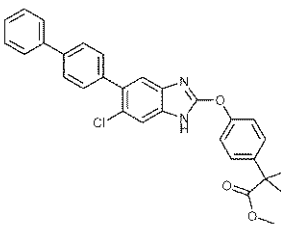
【0348】

中間体又は市販の供給源由来の適切なボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン又はアセチレンに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えることにより、実施例 1 に記載された方法に従い、表 1 の実施例 2～65 を調製した。

【0349】

【表 1 - 1】

表 1. 実施例 1 及びスキーム 1 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル m/e
2	[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-尿素		455
3	N-[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド		454
4	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル		522
5	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸		494
6	1-[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル		495

10

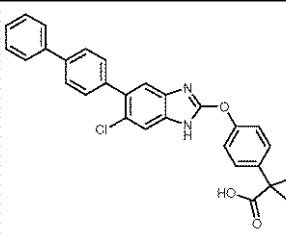
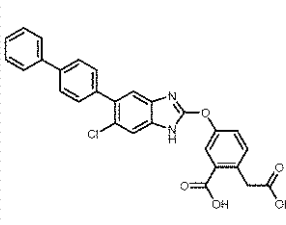
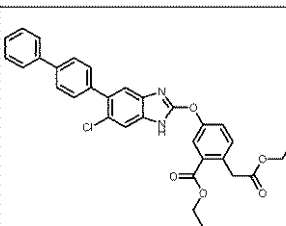
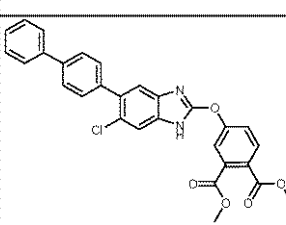
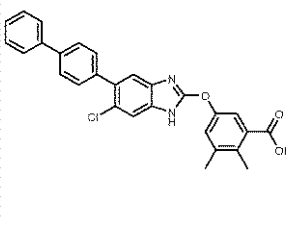
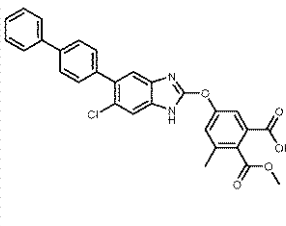
20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 1 - 2】

7	1-[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-シクロプロパン カルボン酸		481
8	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-カルボキシメチル-安息香酸		499
9	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-エトキシカルボニルメチル-安息香酸エチルエステル		555
10	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フタル酸ジメチル エステル		513
11	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2,3-ジメチル-安息香酸		469
12	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-3-メチルフタル酸 2-メチル エステル		499

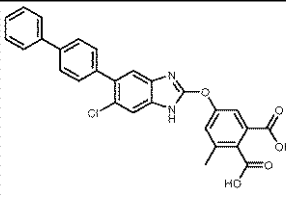
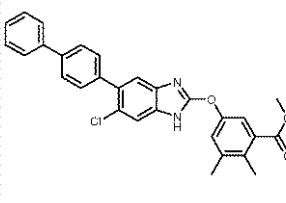
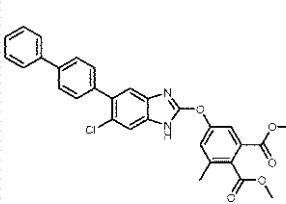
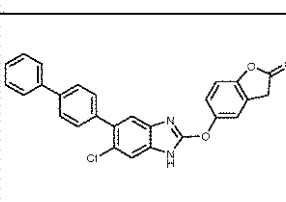
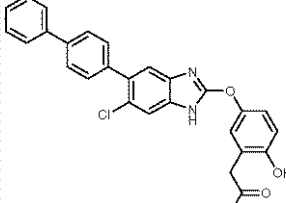
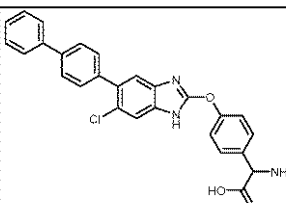
10

20

30

40

【表 1 - 3】

13	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-3-メチル-フタル酸		513
14	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2,3-ジメチル-安息香酸メチルエステル		483
15	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-3-メチル-フタル酸ジメチルエステル		527
16	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-3H-ベンゾフラン-2-オン		453
17	[5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-フェニル]-酢酸		471
18	アミノ-[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-酢酸		470

10

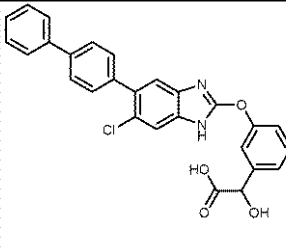
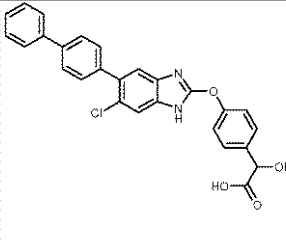
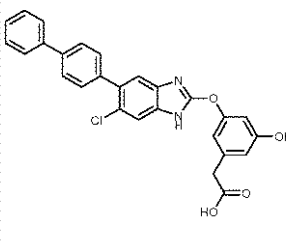
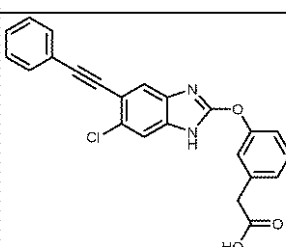
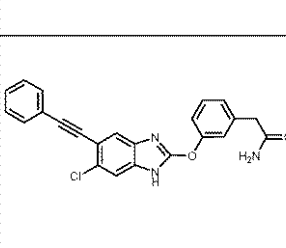
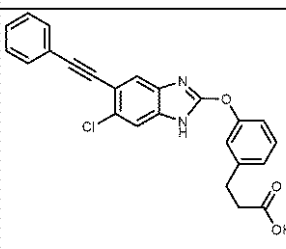
20

30

40

【 0 3 5 2 】

【表 1 - 4】

19	[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-ヒドロキシ-酢酸		471
20	[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-ヒドロキシ-酢酸		471
21	[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-5-ヒドロキシ-フェニル]-酢酸		471
22	[3-(6-クロロ-5-フェニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-酢酸		403
23	2-[3-(6-クロロ-5-フェニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド		402
24	3-[3-(6-クロロ-5-フェニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸		417

10

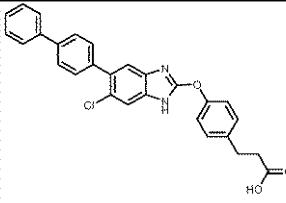
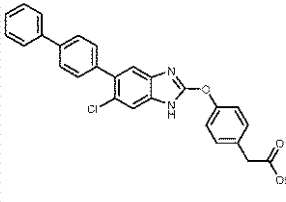
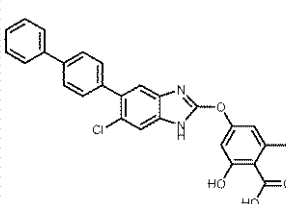
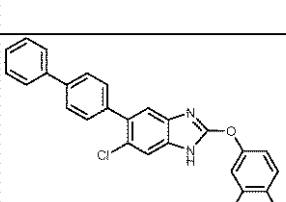
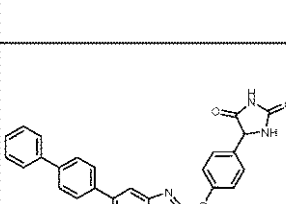
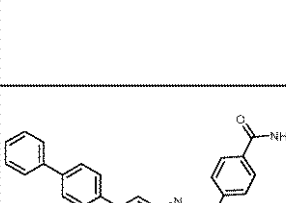
20

30

40

【 0 3 5 3 】

【表 1 - 5】

25	3-[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸		469
26	[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-酢酸		455
27	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-6-メチル-安息香酸		471
28	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-安息香酸		457
29	5-[4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン		495
30	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンズアミド		440

【 0 3 5 4 】

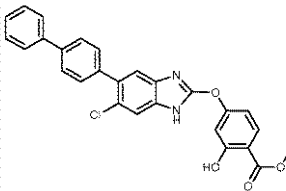
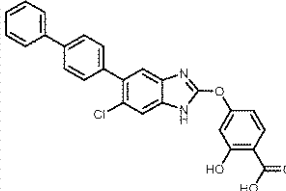
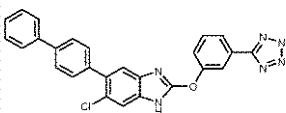
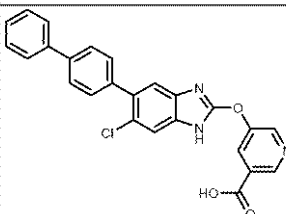
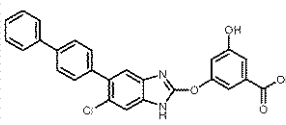
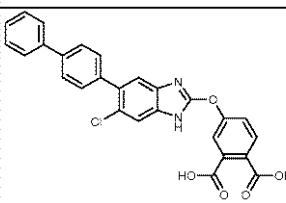
10

20

30

40

【表 1 - 6】

31	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル		471
32	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-安息香酸		457
33	5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-[3-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール		465
34	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ニコチン酸		442
35	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-5-ヒドロキシ-安息香酸		457
36	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フタル酸		485

【 0 3 5 5 】

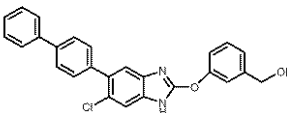
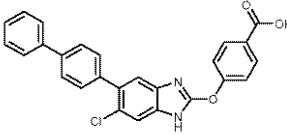
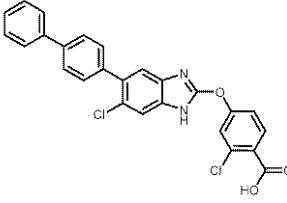
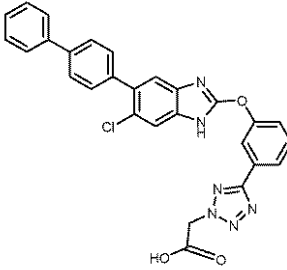
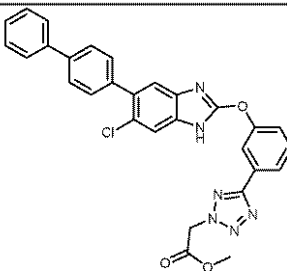
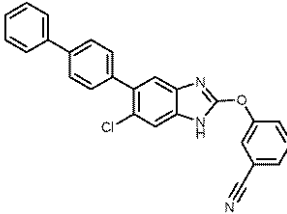
10

20

30

40

【表 1 - 7】

37	[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-メタノール		427
38	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-安息香酸		441
39	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-クロロ-安息香酸		476
40	{5-[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-テトラゾール-2-イル}-酢酸		523
41	{5-[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-テトラゾール-2-イル}-酢酸 メチル エステル		537
42	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンズニトリル		422

【 0 3 5 6 】

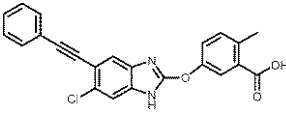
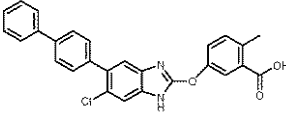
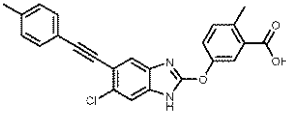
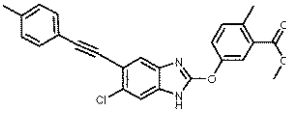
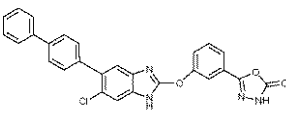
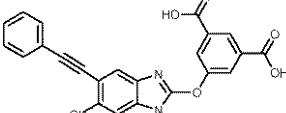
10

20

30

40

【表 1 - 8】

43	5-(6-クロロ-5-フェニル エチニル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-2-メチル- 安息香酸		403
44	5-(5-ビフェニル-4- イル-6-クロロ-1H- ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ)-2-メチル- 安息香酸		455
45	5-(6-クロロ-5-p-トリル エチニル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-2-メチル- 安息香酸		417. 36
46	5-(6-クロロ-5-p-トリル エチニル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-2-メチル- 安息香酸メチルエステル		421. 24
47	5-[3-(5-ビフェニル-4- イル-6-クロロ-1H- ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ)-フェニル]- 3H-[1, 3, 4]オキサジ アゾール-2-オン		480. 88
48	5-(6-クロロ-5-フェニル エチニル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-イソフタル酸		433. 17

【 0 3 5 7 】

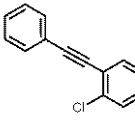
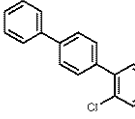
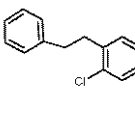
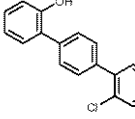
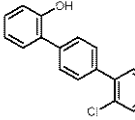
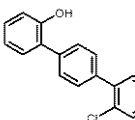
10

20

30

40

【表 1 - 9】

49	5-(6-クロロ-5-フェニル エチニル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-イソフタル酸 ジメチルエステル		461.7
50	3-(5-ビフェニル-4- イル-6-クロロ-1H- ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ)-5-メチル- 安息香酸		455.51
51	5-(6-クロロ-5- フェネチル-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ)-2-メチル- 安息香酸		407.71
52	3-[6-クロロ-5-(2'- ヒドロキシ-ビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル アミノ]-安息香酸		456.93
53	3-[6-クロロ-5-(2'- ヒドロキシ-ビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-5-メチル- 安息香酸		471
54	5-[6-クロロ-5-(2'- ヒドロキシ-ビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-イソフタル酸		501

10

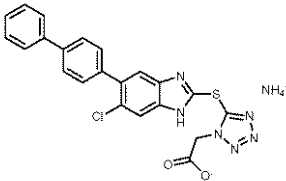
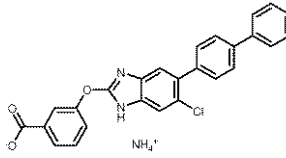
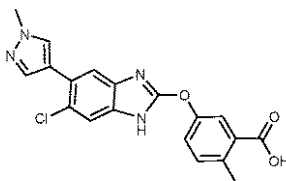
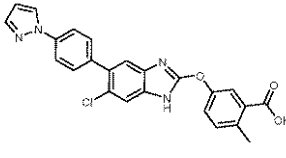
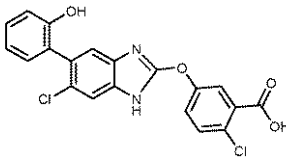
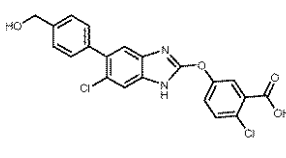
20

30

40

【 0 3 5 8 】

【表 1 - 1 0】

55	[5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾ-イミダゾール-2-イルスルファニル)-テトラゾール-1-イル]-酸, アンモニウム塩		462.9
56	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾ-イミダゾール-2-イルオキシ)-安息香酸, アンモニウム塩		441.34
57	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		383.4
58	5-[6-クロロ-5-(4-ピラゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		445.5
59	2-クロロ-5-[6-クロロ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-安息香酸		416.1
60	2-クロロ-5-[6-クロロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-安息香酸		530.3

10

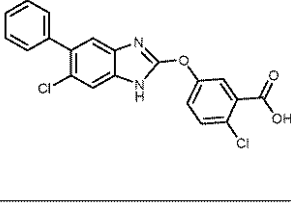
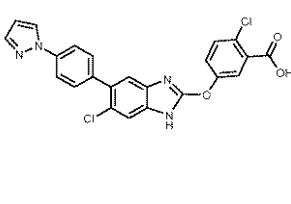
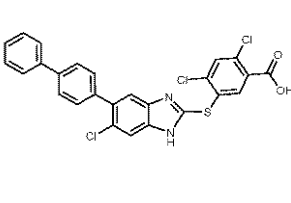
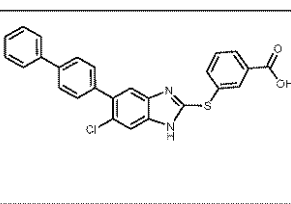
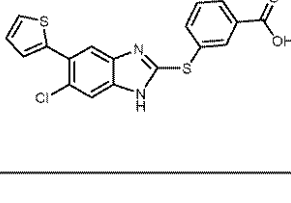
20

30

40

【 0 3 5 9 】

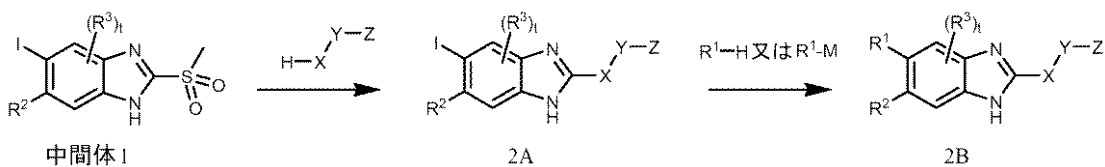
【表 1 - 1 1】

61	2-クロロ-5-(6-クロロ-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-安息香酸		399.1
62	2-クロロ-5-[6-クロロ-5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-安息香酸		465.2
63	5-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]-2,4-ジクロロベン		524.9
64	3-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]安息香酸		457.1
65	3-[[6-クロロ-5-(2-チエニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]チオ]安息香酸		388.0

【0360】

【化47】

スキーム 2



【0361】

スキーム 2 において、中間体 1 を $H-X-Y-Z$ （ここで、 $X-H$ はアルコール、チオール又はアミンである）と反応させ、2-置換ベンゾイミダゾール 2A を得る。次の、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下における、2A とボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン (R^1-M) との反応、必要に応じてエステル Z の加水分解によりベンゾイミダゾール 2B を得る。また、ヨウ化銅 (I) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下における 2A のアセチレン (R^1-H) との反応、必要に応じてエステル Z の加水分解によりベンゾイミダゾール 2B を得る。

【0362】

実施例 66

【0363】

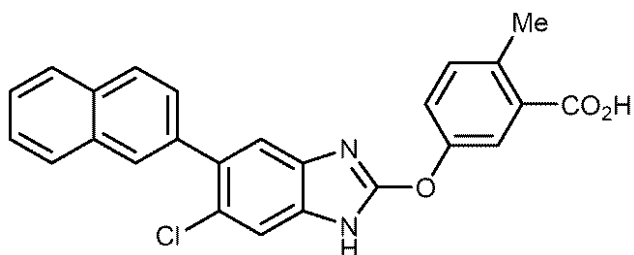
10

20

30

40

【化 4 8】



【0364】

5- { [6-クロロ-5-(2-ナフチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ } -2-メチル安息香酸

工程 A メチル5-{[6-クロロ-5-(2-ナフチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチルベンゾアート

マイクロ波バイアルに中間体12 (95 mg、0.215 mmol)、2-ナフチレンボロン酸ピナコールエステル (79 mg、0.311 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (37 mg、0.032 mmol)、DMF (2.1 mL) 及び1M K₂CO₃ 水溶液 (0.64 mL) を入れた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で8分間加熱した。反応物を、水及びEtOAcで分配した。水層をEtOAcで抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。30% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を黄色-オレンジ色の油状物質として得た。

【0365】

工程 B 5-{[6-クロロ-5-(2-ナフチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル安息香酸

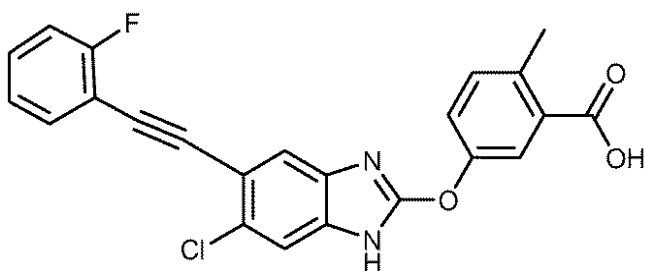
メチル5-{[6-クロロ-5-(2-ナフチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチルベンゾアートのMeOH (3 mL) 中の溶液にNaOH (水中、2.5 M) (0.5 mL、1 mmol) を加えた。混合物を50℃で加熱し、LC-MSで観察した。反応が完了した時に、EtOAc及び2M HCl水溶液で分配した。水層をEtOAcで抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。MeCN:H₂Oで溶出する逆相HPLCにより精製し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₅H₁₇ClN₂O₃ の計算値 428.87, 実測値 m/e 429.5 (M+H)⁺ (Rt 2.19 min). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.92-7.84 (m, 5H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 2.62 (s, 3H).

【0366】

実施例 67

【0367】

【化 4 9】



【0368】

5-({ 6-クロロ-5-[(2-フルオロフェニル) エチニル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル } オキシ) -2-メチル安息香酸

10

20

30

40

50

工程 A メチル 5- ({ 6-クロロ-5- [(2-フルオロフェニル) エチニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ) -2-メチルベンゾアート

中間体 12 (930 mg、2. 1 mmol)、1-エチニル-2-フルオロベンゼン (278 mg、2. 3 mmol)、アンモニア (3 mL、21 mmol)、ヨウ化銅 (I) (40 mg、0. 2 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (147 mg、0. 2 mmol) の混合物を、DMF 10 mL 中、窒素雰囲気下、140℃で1時間加熱した。揮発成分を除去した。残渣を EtOAc に再溶解し、NaHCO₃ で洗浄した。シリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を淡黄色の固体として得た。

【0369】

工程 B 5- ({ 6-クロロ-5- [(2-フルオロフェニル) エチニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ) -2-メチル安息香酸

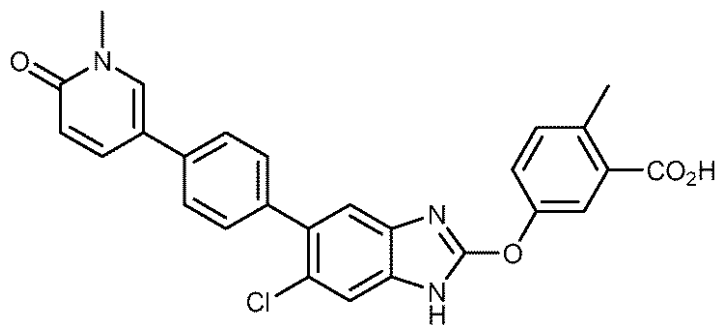
メチル 5- ({ 6-クロロ-5- [(2-フルオロフェニル) エチニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ) -2-メチルベンゾアート (910 mg、2. 1 mmol) 及び 5 M NaOH 水溶液 4. 2 mL の、MeOH 15 mL 及び水 15 mL 中の溶液を 70℃で30分間加熱した。揮発成分を除去した。残渣を水 (30 mL) に溶解し、2 N HCl 水溶液で酸性にし、沈殿した固体をろ過し (水で洗浄)、乾燥し、所望の生成物を白色固体として得た。LC/MS: C₂₃H₁₄ClFN₂O₃ の計算値 420, 実測値 m/e 421 (M+H)⁺ (2. 1/4 min). 1H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7. 88-7. 16 (9H, m), 2. 61 (3H, s)

【0370】

実施例 68

【0371】

【化50】



【0372】

5- ({ 6-クロロ-5- [4- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ) -2-メチル安息香酸

工程 A メチル 5- ({ 6-クロロ-5- [4- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル] -1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ) -2-メチルベンゾアート

中間体 12 (140 mg、0. 316 mmol)、中間体 40 (118 mg、0. 38 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (29 mg、0. 025 mmol) を DMF (1. 4 mL) に溶解した。K₂CO₃ (水中、1 M) (0. 95 mL、0. 950 mmol) を加え、反応物を 120℃で25分間、マイクロ波照射した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (50 mL) 及び水 (50 mL) で分配した。水層を EtOAc で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。20~80% アセトニトリル：水で溶出する質量分離 (MS directed) HPLC による精製により、生成物を得た。

【0373】

工程 B 5-（{6-クロロ-5-[4-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリジン-3-イル）フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ）-2
-メチル安息香酸

メチル5-（{6-クロロ-5-[4-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリジン-3-イル）フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ）-2
-メチルベンゾアート（43mg、0.086mmol）をMeOH（1.7mL）に溶
解した。次いで、2.5M NaOH水溶液（0.5mL、1.250mmol）を加え
、反応物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いでEtOAc及び水で分
配した。水層を、2N HCl水溶液を用いてpH=1まで酸性にし、EtOAcで抽出
した。一緒にした有機抽出物を乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を
灰色がかった白色固体として得た。LC-MS：C₂₇H₂₀ClN₃O₄の計算値 4
85.11，実測値 m/e 486.25（M+H）⁺（R_t：1.85min）。¹
H NMR（500MHz，C₂D₆OS）：δ 8.20（s，1H），7.90（d，
1H），7.80（s，1H），7.65（d，2H），7.55（s，1H），7.4
5-7.50（m，3H），7.41（d，1H），7.35（s，1H），6.5（d
，1H），3.5（s，3H）。2.55（s，3H）。

10

【0374】

中間体又は市販の供給源由来の適切なボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン又はア
セチレンに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えること
により、実施例66～68に記載された方法に従い、表2の実施例69～181を調製し
た。

20

【0375】

【表 2 - 1】

表 2. 実施例 66~68 及びスキーム 2 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル <i>m/e</i>
69	5-[6-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニルエチニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		448.06
70	5-[6-クロロ-5-(4-ピリジン-3-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		480.69
71	5-[6-クロロ-5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		469.76
72	5-[5-(4-アミノメチル-フェニルエチニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		863.08 二量体

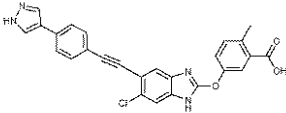
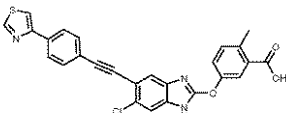
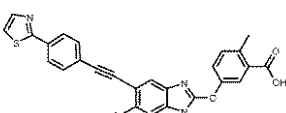
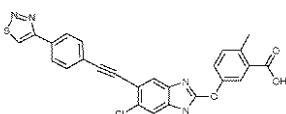
10

20

30

40

【表 2 - 2】

82	5-[6-クロロ-5-[4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		469.69
83	5-[6-クロロ-5-(4-チアゾール-4-イルフェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		486.97
84	5-[6-クロロ-5-(4-チアゾール-2-イルフェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		487.26
85	5-[6-クロロ-5-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イルフェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		487.6

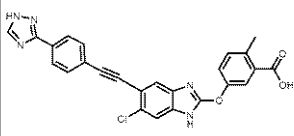
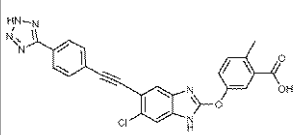
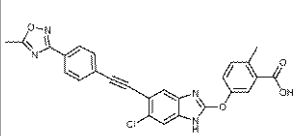
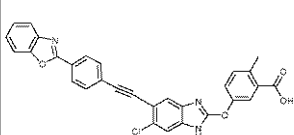
【 0 3 7 7 】

10

20

30

【表 2 - 3】

78	5-[6-クロロ-5-[4-(1 <i>H</i> -[1,2,4]トリ アゾール-3-イル)- フェニルエチニル]- 1 <i>H</i> -ベンゾイミダ ゾール-2-イル オキシ]-2-メチル -安息香酸		
79	5-[6-クロロ-5-[4-(2 <i>H</i> -テトラゾール-5- イル)-フェニル エチニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		471.98
80	5-[6-クロロ-5-[4-(5- メチル-[1,2,4] オキサジアゾール-3- イル)-フェニル エチニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		486.44
81	5-[5-(4-ベンゾオキサ ゾール-2-イル- フェニルエチニル)-6- クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		521.26

【 0 3 7 8 】

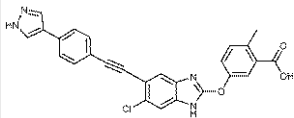
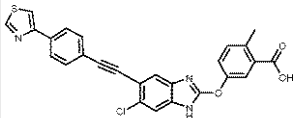
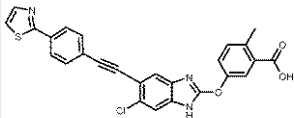
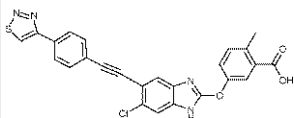
10

20

30

40

【表 2 - 4】

82	5-{6-クロロ-5-[4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-フェニルエチニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ}-2-メチル-安息香酸		469.69
83	5-[6-クロロ-5-(4-チアゾール-4-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		486.97
84	5-[6-クロロ-5-(4-チアゾール-2-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		487.26
85	5-[6-クロロ-5-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		487.6

【 0 3 7 9 】

10

20

30

【表 2 - 5】

86	5-[6-クロロ-5-(4-イミダゾール-1-イル-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		469.61
87	5-(6-クロロ-5-ピリジン-4-イルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		404.74
88	5-[6-クロロ-5-[4-(シクロプロピルヒドロキシ-メチル)-フェニルエチニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		473.7
89	5-[6-クロロ-5-[4-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-フェニルエチニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		459.79

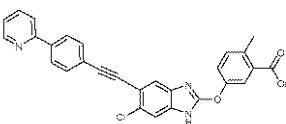
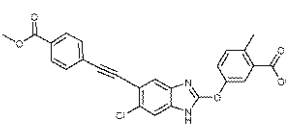
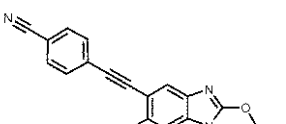
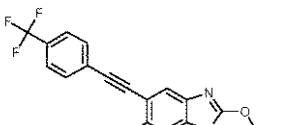
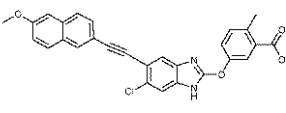
10

20

30

【0380】

【表 2 - 6】

90	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-2-イル- フェニルエチニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾイミダ ゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		480.66
91	5-[6-クロロ-5-(4- メトキシカルボニル- フェニルエチニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		460.34
92	5-[6-クロロ-5-(4- シアノ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		428.31
93	5-[6-クロロ-5-(4- トリフルオロメチル- フェニルエチニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		471.32
94	5-[6-クロロ-5-(6- メトキシ-ナフタレン- 2-イルエチニル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		483.37

10

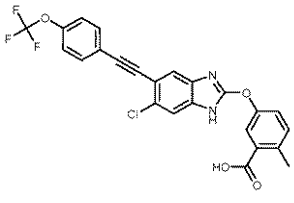
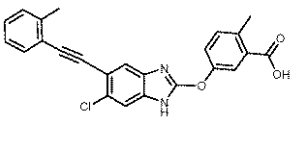
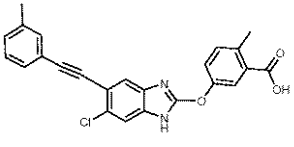
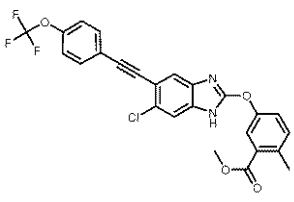
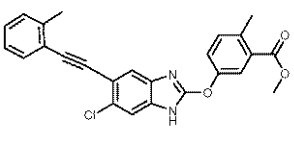
20

30

40

【 0 3 8 1 】

【表 2 - 7】

95	5-[6-クロロ-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		487.4
96	5-(6-クロロ-5- <i>o</i> -トリルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		417.47
97	5-(6-クロロ-5- <i>m</i> -トリルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		417.46
98	5-[6-クロロ-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチルエステル		501.38
99	5-(6-クロロ-5- <i>o</i> -トリルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸メチルエステル		431.42

【 0 3 8 2 】

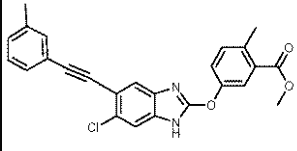
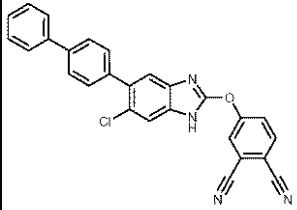
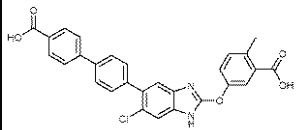
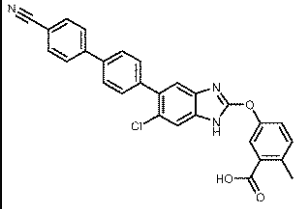
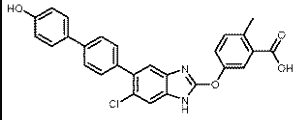
10

20

30

40

【表 2 - 8】

100	5-(6-クロロ-5- <i>m</i> - トリルエチニル-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ)-2- メチル-安息香酸 メチルエステル		431.43
101	4-(5-ビフェニル-4- イル-6-クロロ-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ)- フタロニトリル		447.55
102	4'-[2-(3-カルボキシ- 4-メチル- フェノキシ)-6- クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-5- イル]-ビフェニル-4- カルボン酸		498.31
103	5-[6-クロロ-5-(4'- シアノ-ビフェニル-4- イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		480.32
104	5-[6-クロロ-5-(4'- ヒドロキシ- ビフェニル-4-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		471.09

10

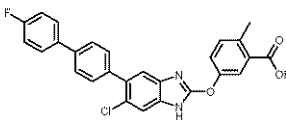
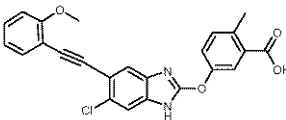
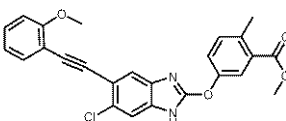
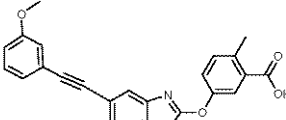
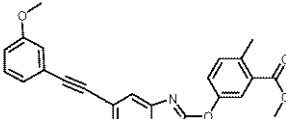
20

30

40

【 0 3 8 3 】

【表 2 - 9】

105	5-[6-クロロ-5-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		473. 27
106	5-[6-クロロ-5-(2-メトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		433. 27
107	5-[6-クロロ-5-(2-メトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチルエステル		447. 23
108	5-[6-クロロ-5-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		433. 21
109	5-[6-クロロ-5-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチルエステル		447. 25

10

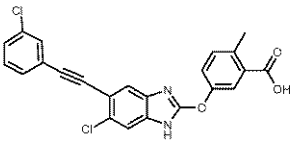
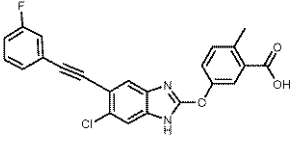
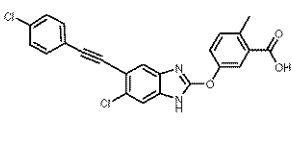
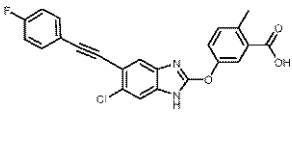
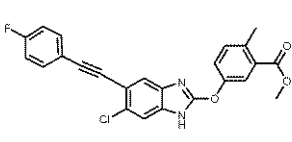
20

30

40

【 0 3 8 4 】

【表 2 - 1 0】

110	5-[6-クロロ-5-(3- クロロ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		437.13
111	5-[6-クロロ-5-(3- フルオロ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		421.09
112	5-[6-クロロ-5-(4- クロロ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		437
113	5-[6-クロロ-5-(4- フルオロ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		421.08
114	5-[6-クロロ-5-(4- フルオロ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸 メチル エステル		435.1

【 0 3 8 5】

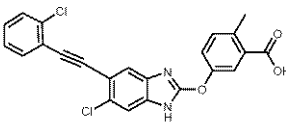
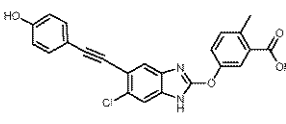
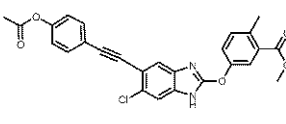
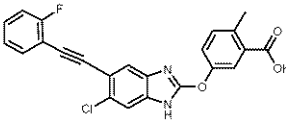
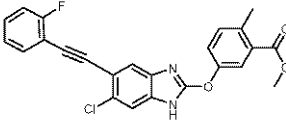
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

115	5-[6-クロロ-5-(2-クロロ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		437.08
116	5-[6-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		419.21
117	5-[5-(4-アセトキシ-フェニルエチニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸 メチルエステル		475.38
118	5-[6-クロロ-5-(2-フルオロ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		421
119	5-[6-クロロ-5-(2-フルオロ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸 メチルエステル		435.03

10

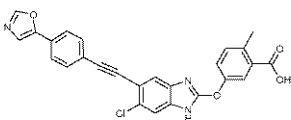
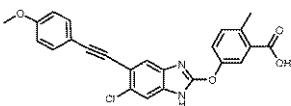
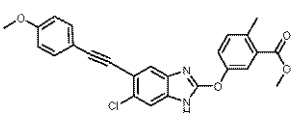
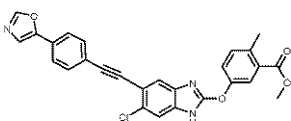
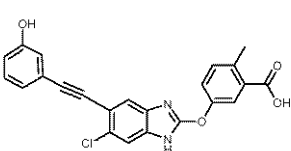
20

30

40

【 0 3 8 6 】

【表 2 - 1 2】

120	5-[6-クロロ-5-(4- オキサゾール-5-イル- フェニルエチニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		470.05
121	5-[6-クロロ-5-(4- メトキシ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		433.09
122	5-[6-クロロ-5-(4- メトキシ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸 メチル エステル		447.16
123	5-[6-クロロ-5-(4- オキサゾール-5-イル- フェニルエチニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸 メチル エステル		483
124	5-[6-クロロ-5-(3- ヒドロキシ-フェニル エチニル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		417.93

【 0 3 8 7 】

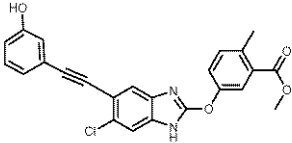
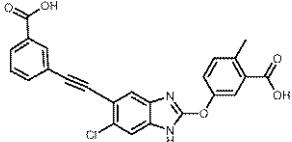
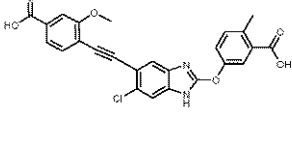
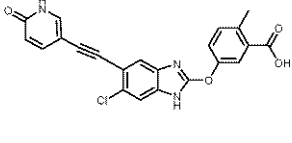
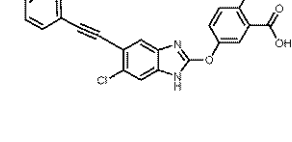
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

125	5-[6-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチル エステル		431.93
126	5-[5-(3-カルボキシ-フェニルエチニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		445.98
127	5-(5-[4-カルボキシ-2-メトキシフェニル]エチニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		476.88
128	5-[6-クロロ-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		419.14
129	5-[6-クロロ-5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		433.12

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

【表 2 - 1 4】

130	5-[6-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-シクロペンチルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		411.23
131	5-(6-クロロ-5-ピリジン-3-イルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		404.38
132	5-[6-クロロ-5-(6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		417.32
133	5-(6-クロロ-5-ピリジン-3-イルエチニル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸メチル エステル		417.2
134	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-3 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		408.42

【 0 3 8 9】

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

135	5-[6-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		411.97
136	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-3 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸 メチルエステル		421.2
137	5-[6-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸 メチルエステル		424.56
138	5-(6-クロロ-5-ピロリジン-3-イルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		396.21
139	3-(6-クロロ-5-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-安息香酸		388.08

【0390】

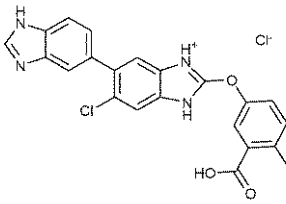
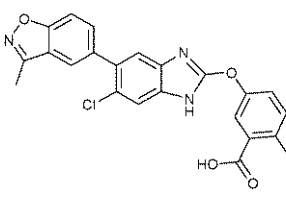
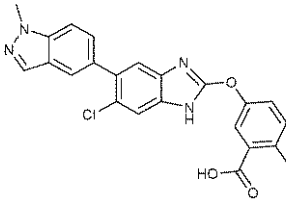
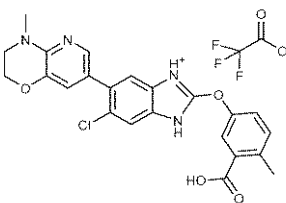
10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

140	2-(3-カルボキシ-4-メチル-フェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> , 1' <i>H</i> -[5, 5']ビベンゾイミダゾリル-3-イウム; クロライド		419.6
141	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.3
142	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		433.1
143	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-7-イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム トリフルオロアセタート		451.3

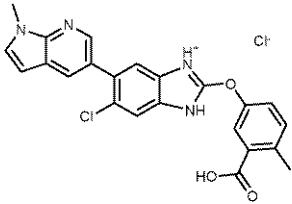
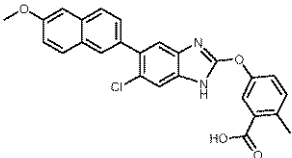
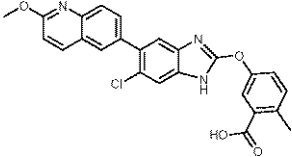
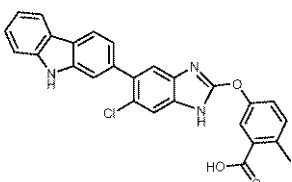
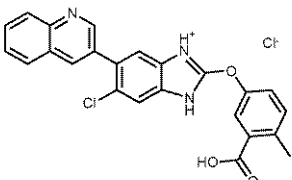
10

20

30

【 0 3 9 1】

【表 2 - 1 7】

144	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム 塩化物		433.4
145	5-[6-クロロ-5-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		459.2
146	5-[6-クロロ-5-(2-メトキシキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		460.1
147	5-[5-(9 <i>H</i> -カルバゾール-2-イル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		468.3
148	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-キノリン-3-イル-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム 塩化物		429.3

10

20

30

40

【 0 3 9 2 】

【表 2 - 1 8】

149	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-3 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.6
150	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-キノリン-6-イル-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム クロライド		429.6
151	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム クロライド		
152	5-(6-クロロ-5-[1,2,4]トリアゾロ[4,3- <i>a</i>]ピリジン-6-イル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		420.9
153	5-[6-クロロ-5-(1 <i>H</i> -インダゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		418.9

【 0 3 9 3 】

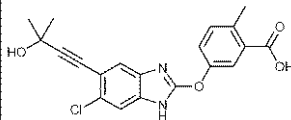
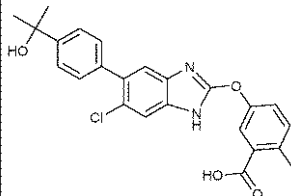
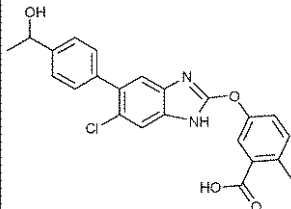
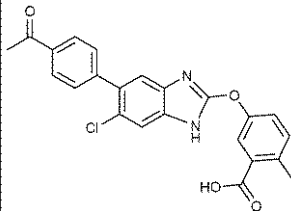
10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

154	5-[6-クロロ-5-(3- ヒドロキシ-3-メチル- ブタ-1-イニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		386.4
155	5-[6-クロロ-5-[4-(1- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)-フェニル]- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		437.4
156	5-[6-クロロ-5-[4-(1- ヒドロキシ-エチル)- フェニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		423.8
157	5-[5-(4-アセチル- フェニル)-6-クロロ- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		421.5

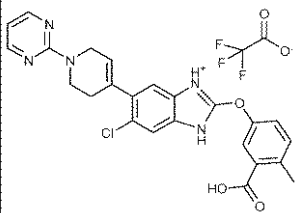
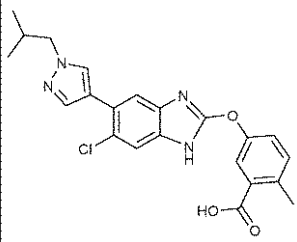
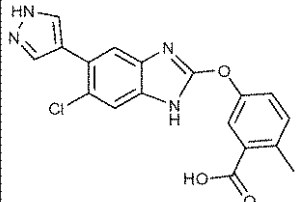
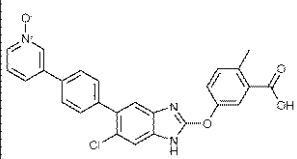
【 0 3 9 4 】

10

20

30

【表 2 - 2 0】

158	2-(3-カルボキシ-4- メチルフェノキシ)-6- クロロ-5-(1- ピリミジン-2-イル- 1, 2, 3, 6-テトラ ヒドロピリジン-4- イル)-1 <i>H</i> -3, 1- ベンゾイミダゾール- 3-イウム トリフルオ ロアセタート		461.7
159	5-[6-クロロ-5-(1- イソブチル-1 <i>H</i> - ピラゾール-4-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾ ール-2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		425.7
160	5-[6-クロロ-5-(1 <i>H</i> - ピラゾール-4-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		369.0
161	5-{6-クロロ-5-[4-(1- オキシ-ピリジン-3- イル)-フェニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		

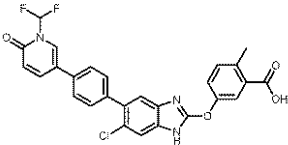
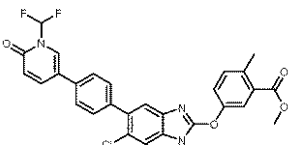
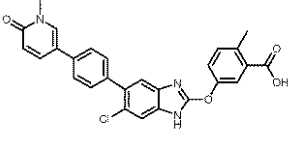
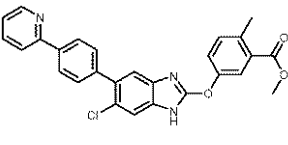
10

20

30

【 0 3 9 5】

【表 2 - 2 1】

162	5-[6-クロロ-5-[4-(1-ジフルオロメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		522.3
163	5-[6-クロロ-5-[4-(1-ジフルオロメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸 メチルエステル		536.4
164	5-[6-クロロ-5-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		486.25
165	5-[6-クロロ-5-(4-ピリジン-2-イルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸 メチルエステル		470.17

10

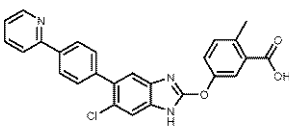
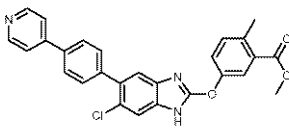
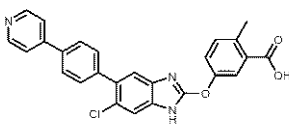
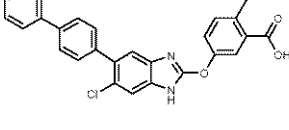
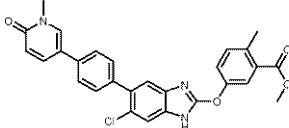
20

30

40

【 0 3 9 6 】

【表 2 - 2 2】

166	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-2-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		456. 14
167	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-4-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸 メチル エステル		470. 19
168	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-4-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		456. 17
169	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-3-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		456. 5
170	5-[6-クロロ-5-[4-(1- メチル-6-オキソ-1, 6- ジヒドロ-ピリジン-3- イル)-フェニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸 メチルエステル		500. 4

10

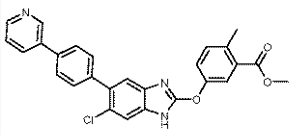
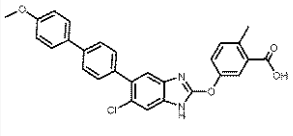
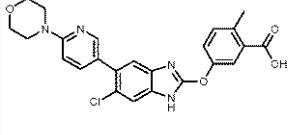
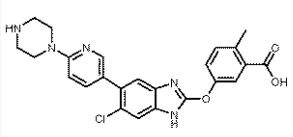
20

30

40

【 0 3 9 7 】

【表 2 - 2 3】

171	5-[6-クロロ-5-(4- ピリジン-3-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸メチル エステル		470. 21
172	5-[6-クロロ-5-(4'- メトキシ-ビフェニル- 4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		484. 96
173	5-[6-クロロ-5-(6- モルホリン-4-イル- ピリジン-3-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		465. 9
174	5-[6-クロロ-5-(6- ピペラジン-1-イル- ピリジン-3-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		464. 1

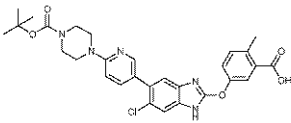
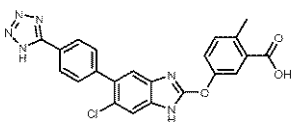
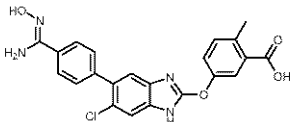
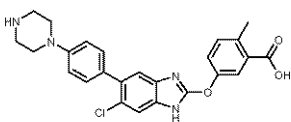
10

20

30

【 0 3 9 8 】

【表 2 - 2 4】

175	4-[5-[2-(3- カルボキシ-4-メチル- フェノキシ)-6- クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-5-イル]- -ピリジン-2-イル]- ピペラジン-1- カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル		564.1
176	5-[6-クロロ-5-[4-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5- イル)-フェニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		
177	5-[6-クロロ-5-[4-(<i>N</i> -ヒドロキシ カルバムイミドイル)- フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		
178	5-[6-クロロ-5-(4- ピペラジン-1-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		463.4

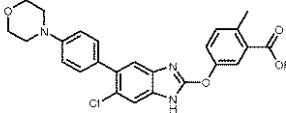
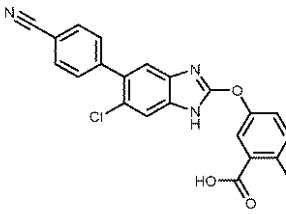
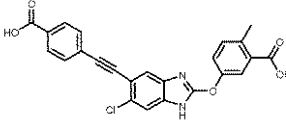
10

20

30

【 0 3 9 9 】

【表 2 - 2 5】

179	5-[6-クロロ-5-(4- モルホリン-4-イル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		464.3
180	5-[6-クロロ-5-(4- シアノ-フェニル)- 1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		404.0
181	5-[5-(4-カルボキシ- フェニルエチニル)-6- クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		

10

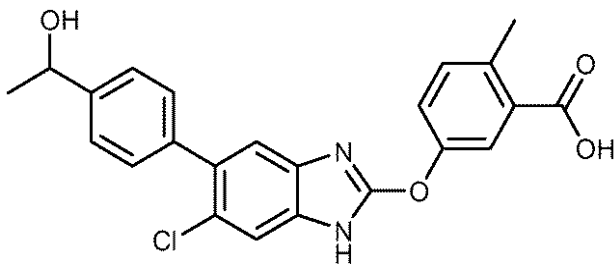
20

【0400】

実施例 182

【0401】

【化51】



30

【0402】

5 - ({ 6 - クロロ - 5 - [4 - (1 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 *H* - ベンゾイ
ミダゾール - 2 - イル } オキシ) - 2 - メチル安息香酸

工程 A メチル 5 - { [5 - (4 - アセチルフェニル) - 6 - クロロ - 1 *H* - ベンゾイミ
ダゾール - 2 - イル] オキシ } - 2 - メチルベンゾアート

40

マイクロ波バイアルに中間体 12 (176 mg、0.398 mmol)、1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] エタノン (147 mg、0.596 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (23 mg、0.020 mmol)、ジオキサン (2 mL) 及び 1 M K₂CO₃ 水溶液 (1.2 mL) を入れた。反応物を密封し、120℃で25分間、マイクロ波照射した。更に40mgのPd (PPh₃)₄を加え、反応物を更に30分間、マイクロ波照射した。反応物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。40% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の化合物を得た。

【0403】

50

工程 B メチル 5-（{6-クロロ-5-〔4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ）-2-メチルベンゾアート

メチル 5-〔〔5-（4-アセチルフェニル）-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕 オキシ〕-2-メチルベンゾアート（50 mg、0.115 mmol）の MeOH（2 mL）中の 0℃ の溶液に NaBH₄（6.5 mg、0.172 mmol）を加えた。混合物を室温まで加温し、15 分間攪拌した。水（5～6 滴）を加え、混合物を濃縮した。残渣を Et₂O 及び水で分配した。水層を Et₂O で抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0404】

工程 C 5-（{6-クロロ-5-〔4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ）-2-メチル安息香酸

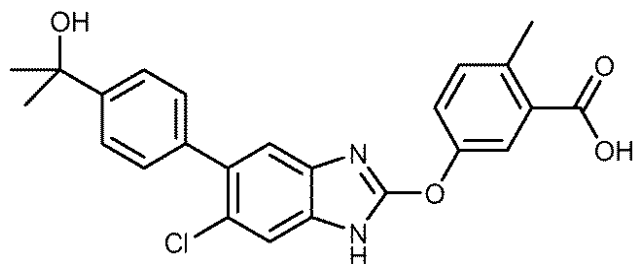
メチル 5-（{6-クロロ-5-〔4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ）-2-メチルベンゾアートの MeOH（2.5 mL）中の溶液に、2.5 M NaOH（0.2 mL、0.500 mmol）を加えた。更に 2.5 M NaOH（0.250 mL、0.625 mmol）を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を Et₂O（50 mL）で希釈し、1 M HCl 10 mL で洗浄した。水層を Et₂O で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を得た。LC-MS：C₂₃H₁₉ClN₂O₄ の計算値 422.86，実測値 m/e 423.8（M+H）⁺（R_t：1.74 min）。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）：δ 7.85（d，1H），7.47（s，1H），7.44-7.36（m，6H），7.30（s，1H），4.87（m，1H），2.61（s，3H），1.48（d，3H）。

【0405】

実施例 183

【0406】

【化 52】



【0407】

5-（{6-クロロ-5-〔4-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ）-2-メチル安息香酸

工程 A 5-〔〔5-（4-アセチルフェニル）-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕 オキシ〕-2-メチル安息香酸

メチル 5-〔〔5-（4-アセチルフェニル）-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル〕 オキシ〕-2-メチルベンゾアート（174 mg、0.4 mmol、実施例 182 の工程 A 由来）を MeOH 5 mL に溶解し 1.0 mL の 2.5 N NaOH で処理した。混合物を 45℃ で 4 時間加熱した。エーテル（50 mL）を加えた。得られた層を分離し、有機層を 1 M HCl 水溶液（10 mL）で洗浄した。水層を Et₂O で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過し、濃縮した。MeCN：H₂O で溶出する逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

【0408】

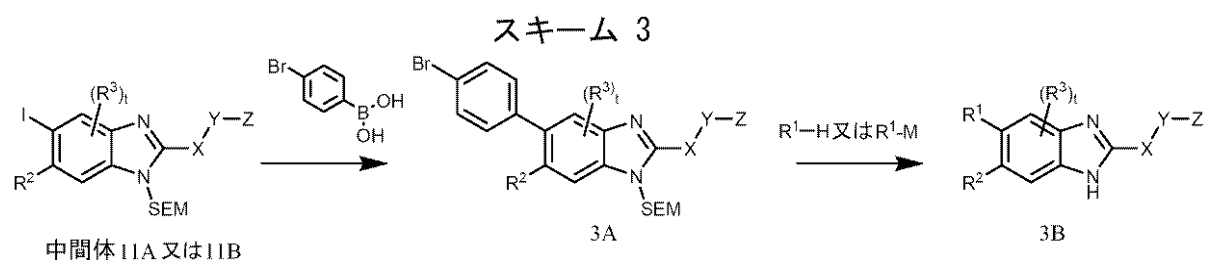
工程 B 5-（{6-クロロ-5-〔4-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）フェニル〕-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ）-2-メチル安息香酸

5-〔〔5-（4-アセチルフェニル）-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2

ーイル] オキシ} - 2 - メチル安息香酸 (52 mg、0.124 mmol) 及び CeCl_3 (244 mg、0.988 mmol) の THF (4 mL) 中の 0 °C の懸濁液に、 MeMgBr (THF 中、1.4 M) (0.618 mL、0.865 mmol) をシリンジを通して滴下して加えた。反応物を室温で 30 分間攪拌し、 Et_2O (50 mL) で希釈し、1 M HCl (10 mL) で洗浄した。水層を Et_2O で抽出した。一緒にした有機物を H_2O 及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ で溶出する逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を灰色がかった固体として得た。LC-MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ の計算値 436.89, 実測値 m/e 437.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (R_t : 1.81 min). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

【0409】

【化53】



【0410】

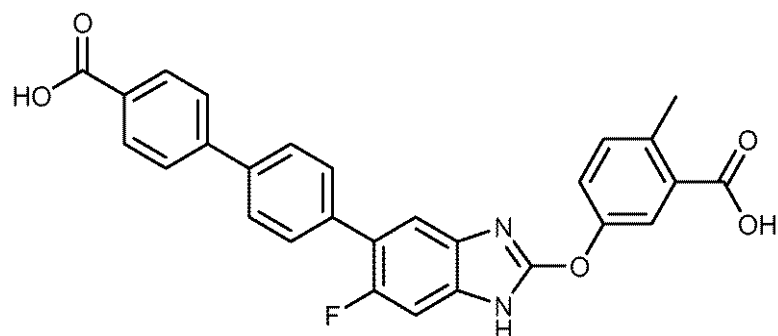
スキーム 3 において、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下、中間体 11A 又は 11B を、パラプロモフェニルボロン酸と反応させ、フェニル置換ベンゾイミダゾール 3A を得る。それに続く、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下における、3A と、ボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン (R^1-M) との反応、必要に応じてエステル Z の加水分解により、ベンゾイミダゾール 3B を得る。また、ヨウ化銅 (I) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下における、3A とアセチレン (R^1-H) との反応、必要に応じてエステル Z の加水分解により、ベンゾイミダゾール 3B を得る。

【0411】

実施例 184

【0412】

【化54】



【0413】

4'-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] ビフェニル-4-カルボン酸

工程 A メチル 5-[(5-(4-プロモフェニル)-6-フルオロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート

4-プロモフェニルボロン酸 (1.4 g、7 mmol) 及び中間体 11B (3.5 g、

10

20

30

40

50

6. 3 mmol) のジオキサン (100 mL) 中の溶液に、リン酸三カリウム (水中、2 M 溶液) (9. 5 mL、19 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (0. 7 g、0. 6 mmol) を加えた。反応物を 110 °C で 1 時間加熱した。水層を除去し、有機層を濃縮した。20 % EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、所望の生成物を白色固体として得た。

【0414】

工程 B エチル, 4' - (6 - フルオロ - 2 - [3 - (メトキシカルボニル) - 4 - メチルフェノキシ] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) - エトキシ] メチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - カルボキシラート

[4 - (エトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸 (0. 5 g、2. 5 mmol) 及びメチル 5 - [(5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) オキシ] - 2 - メチルベンゾアート (1. 23 g、2. 1 mmol) のジオキサン (100 mL) 中の溶液に、リン酸三カリウム (水中、2 M 溶液) (3. 2 mL、6. 3 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (0. 12 g、0. 1 mmol) を加えた。反応物を 110 °C で 2 時間加熱した。水層を除去し、有機層を濃縮した。10 % EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を白色固体として得た。

10

【0415】

工程 C エチル, 4' - {6 - フルオロ - 2 - [3 - (メトキシカルボニル) - 4 - メチルフェノキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル} ビフェニル - 4 - カルボキシラート

20

エチル, 4' - (6 - フルオロ - 2 - [3 - (メトキシカルボニル) - 4 - メチルフェノキシ] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) - エトキシ] メチル} - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - カルボキシラート (0. 94 g、1. 44 mmol) を、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M HCl に溶解し、室温で 2 日間攪拌した。揮発成分を除去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮した。40 % EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を白色固体として得た。

【0416】

工程 D 4' - [2 - (3 - カルボキシ - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボン酸

30

エチル, 4' - {6 - フルオロ - 2 - [3 - (メトキシカルボニル) - 4 - メチルフェノキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル} ビフェニル - 4 - カルボキシラート (750 mg、1. 43 mmol) の MeOH (30 mL) 中の溶液に、5 M NaOH 水溶液 (3 mL) を加えた。溶液が曇るまで水で希釈し、70 °C で 20 分間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を水 20 mL に再溶解し、2 N HCl 水溶液で酸性にした。沈殿した白色固体をろ過し、乾燥し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₈H₁₉FN₂O₅ の計算値 482. 46, 実測値 m/e 483. 11 (M+H)⁺ (Rt 1. 91 / 4. 0 min). 1H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8. 18 - 7. 25 (m, 13 H,), 2. 62 (s, 3 H).

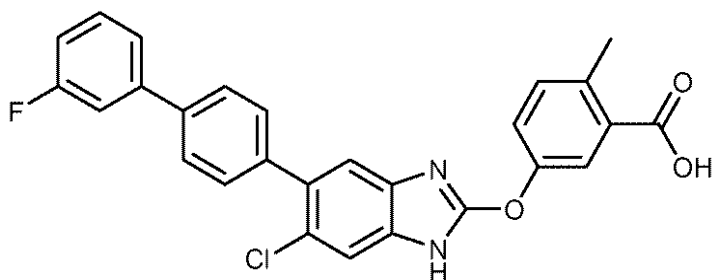
40

【0417】

実施例 185

【0418】

【化 5 5】



【0419】

10

5- { [6-クロロ-5- (3'-フルオロビフェニル-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

工程 A メチル 5- { [5- (4-プロモフェニル) -6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ-2-メチルベンゾアート

中間体 12 (2 g、4. 52 mmol)、パラ-プロモフェニル硼酸 (1. 9 g、9. 49 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (470 mg、0. 407 mmol) のジオキサン (65 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (水中、1 M) (17 mL、17. 60 mmol) を加えた。反応物を、120℃で40分間、マイクロ波照射した。揮発成分を除去した。残渣を、EtOAc (100 mL) 及び水 (100 mL) で分配した。水層を EtOAc (3×70 mL) で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。30% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の化合物を得た。

20

【0420】

工程 B メチル 5- { [6-クロロ-5- (3'-フルオロビフェニル-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチルベンゾアート

メチル 5- { [5- (4-プロモフェニル) -6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ-2-メチルベンゾアート (25. 5 mg、0. 054 mmol)、3-フルオロフェニル硼酸 (9 mg、0. 068 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (6 mg) のジオキサン (1 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (水中、1 M) (0. 16 mL、0. 162 mmol) を加えた。反応物を、150℃で8分間、マイクロ照射した。揮発成分を除去した。残渣を、EtOAc (50 mL) 及び水 (50 mL) で分配した。水層を EtOAc (3×40 mL) で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。10~90% MeCN : 水で溶出する HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

30

【0421】

工程 C 5- { [6-クロロ-5- (3'-フルオロビフェニル-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

メチル 5- { [6-クロロ-5- (3'-フルオロビフェニル-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチルベンゾアート (8. 5 mg、0. 017 mmol) の MeOH (1 mL) 中の溶液に、NaOH (水中、5 M) (0. 12 mL、0. 600 mmol) を加えた。反応物を50℃で2時間攪拌した。揮発成分を除去した。残渣を、EtOAc 及び水で分配した。水層を、2 N HCl 水溶液を用いて pH = 1 まで酸性にし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、所望の生成物を得た。LC-MS : C₂₇H₁₈ClFN₂O₃ の計算値 472. 10, 実測値 m/e 473. 2 (M+H)⁺ (R_t : 2. 28 min). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7. 90 (d, 1 H), 7. 70 (d, 2 H), 7. 40-7. 55 (m, 9 H), 7. 05 (t, 1 H), 2. 61 (s, 3 H).

40

【0422】

中間体又は市販の供給源由来の適切な硼酸、硼酸エステル、スタンナン又はア

50

セチレンに置き換え、実施例 184～185 に記載された方法に従い、表 3 の実施例 186～205 を調製した。

【0423】

【表 3-1】

表 3. 実施例 184～185 及びスキーム 3 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル m/e
186	5-{{6-クロロ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ}-2-メチル安息香酸		489.0
187	5-{{6-クロロ-5-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ}-2-メチル安息香酸		484.0
188	5-{{6-クロロ-5-[4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ}-2-メチル安息香酸		486.2
189	5-{{6-クロロ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ}-2-メチル安息香酸		503.1

【0424】

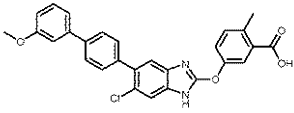
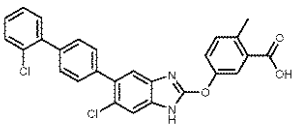
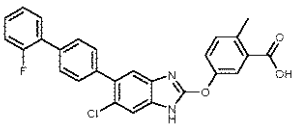
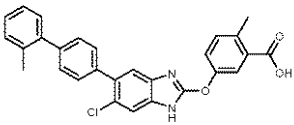
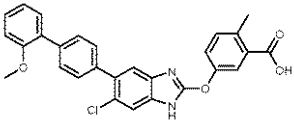
10

20

30

40

【表 3 - 2】

190	5- {[6-クロロ-5-(3'- メトキシビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル 安息香酸		4.98
191	5- {[6-クロロ-5-(2'- クロロビフェニル-4- イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル 安息香酸		489.35
192	5- {[6-クロロ-5-(2'- フルオロビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル 安息香酸		473.33
193	5- {[6-クロロ-5-(2'- メチルビフェニル-4- イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル 安息香酸		469.31
194	5- {[6-クロロ-5-(2'- メトキシビフェニル- 4-イル)-1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル 安息香酸		485.13

【 0 4 2 5 】

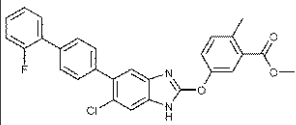
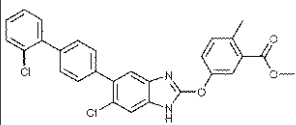
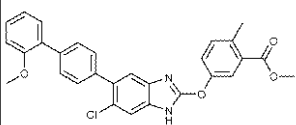
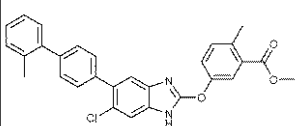
10

20

30

40

【表 3 - 3】

195	メチル 5-[[6-クロロ-5-(2'-フルオロ ビフェニル-4-イル)- 1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ]-2-メチル ベンゾアート		487.22
196	メチル 5-[[6-クロロ-5-(2'-クロロ ビフェニル-4-イル)- 1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ]-2-メチル ベンゾアート		503.17
197	メチル 5-[[6-クロロ-5-(2'-メトキシ ビフェニル-4-イル)- 1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ]-2-メチル ベンゾアート		499.23
198	メチル 5-[[6-クロロ-5-(2'-メチル ビフェニル-4-イル)- 1H-ベンゾ イミダゾール-2-イル] オキシ]-2-メチル ベンゾアート		483.18

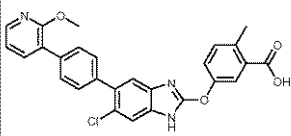
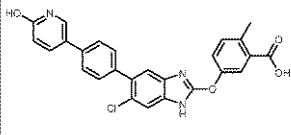
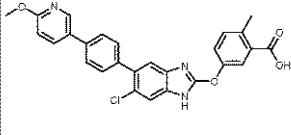
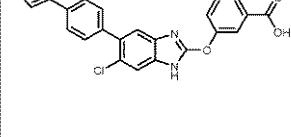
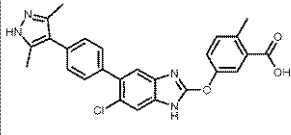
10

20

30

【 0 4 2 6 】

【表 3 - 4】

199	5-([6-クロロ-5-[4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		485.5
200	5-([6-クロロ-5-[4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		473.1
201	5-([6-クロロ-5-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		486.5
202	5-([6-クロロ-5-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		445.3
203	5-([6-クロロ-5-[4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		473.0

10

20

30

40

【 0 4 2 7 】

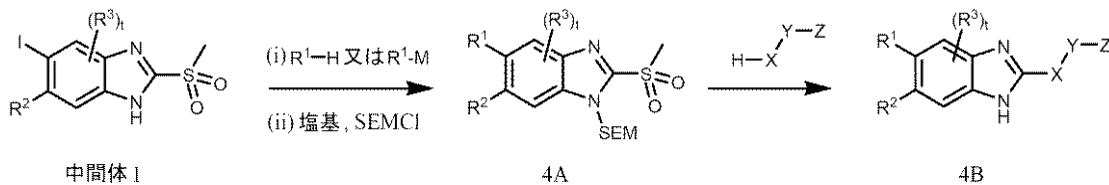
【表 3 - 5】

204	5-([6-クロロ-5-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ)-2-メチル安息香酸		474.7
205	5-[[5-(2'-アミノビフェニル-4-イル)-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		470.0

【0428】

【化56】

スキーム 4



【0429】

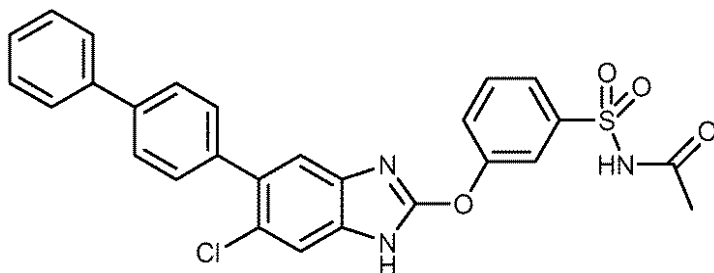
スキーム 4 において、中間体 1 をパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下、ボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン (R^1-M) と反応させ、次いで、SEMCl 及び塩基と反応させ、化合物 4A を得る。また、中間体 I を、ヨウ化銅 (I) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下、アセチレン (R^1-H) と反応させ、次いで、SEMCl 及び塩基と反応させ、化合物 4A を得る。次いで、化合物 4A と $H-X-Y-Z$ (ここで、 $X-H$ はアルコール、チオール又はアミンである) とを反応させ、次いで、SEM 基の除去、必要に応じてエステル Z の加水分解により、2-置換ベンゾイミダゾール 4B を得る。

【0430】

実施例 206

【0431】

【化57】



【0432】

N-アセチル-3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

工程 A 5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール

2 M K_3PO_4 水溶液 (63 mL、126 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (1.0 g、0.865 mmol)、4-ビフェニルボロン酸 (11.9 g、60.1 mmol) 及び中間体 1A (15.0 g、42.1 mmol) の混合物を、ジオキサン (200 mL) 中、120℃で1.5時間加熱した。水層を除去した。揮発成分を除去し、固体を得、これを EtOAc 及び CH_2CH_2 で洗浄し、標題の化合物を白色固体として得た。

【0433】

工程 B 5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール

0℃で、5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾイミダゾール (3.79 g、9.9 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (2.08 mL、11.88 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、SEMC1 (2.28 mL、12.87 mmol) を加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで、EtOAc 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で分配し、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。5~25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を白色固体として得た。

【0434】

工程 C N-({3-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル)エトキシ]-メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル} スルホニル) アセトアミド

Cs_2CO_3 (193 mg、0.59 mmol)、中間体 8 (96 mg、0.44 mmol) 及び 5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-2-(メチルスルホニル)-1-{ [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール (190 mg、0.37 mmol) の混合物を、DMF 中、42℃で16時間加熱した。揮発成分を除去した。6~25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を得た。

【0435】

工程 D N-アセチル-3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

N-({3-[(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル)エトキシ]-メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル} スルホニル) アセトアミド (38 mg、0.059 mmol) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中、1 M) (0.234 mL) の THF (3 mL) 中の溶液を 80℃で2時間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を、MeCN/水で溶出する逆相 HPLC により精製し、標題の化合物を得た。LC-MS: $C_{27}H_{20}ClN_3O_4S$ の計算値 517.09, 実測値 m/e 518 (M+H)⁺ (Rt 3.77 min)。

【0436】

中間体又は市販の供給源由来の適切なボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン又はアセチレンに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えることにより、実施例 206 に記載された方法に従い、表 4 の実施例 207~227 を調製した。

【0437】

10

20

30

40

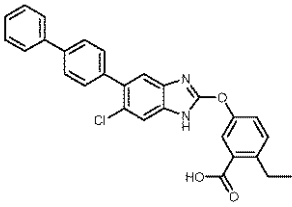
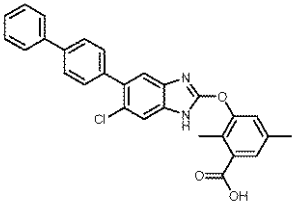
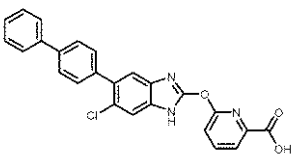
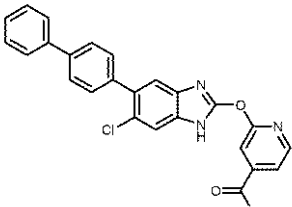
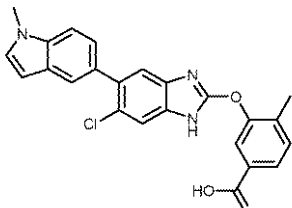
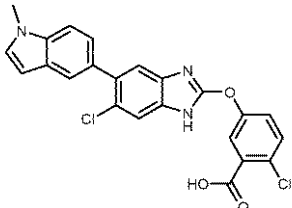
【表 4 - 1】

表 4. 実施例 206 及びスキーム 4 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル <i>m/e</i>
207	5-(5-ビフェニル-4-イル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		421
208	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2,4-ジメチル-安息香酸		469
209	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-4-フルオロ-安息香酸		459
210	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-4-クロロ-安息香酸		476
211	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-4-メトキシ-安息香酸		470

【 0 4 3 8 】

【表 4 - 2】

212	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-エチル-安息香酸		469
213	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2,5-ジメチル-安息香酸		469
214	6-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸		442
215	2-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-イソニコチン酸		442
216	3-[6-クロロ-5-(1-メチル-インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-4-メチル-安息香酸		433
217	2-クロロ-5-[6-クロロ-5-(1-メチル-インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-安息香酸		453

【 0 4 3 9 】

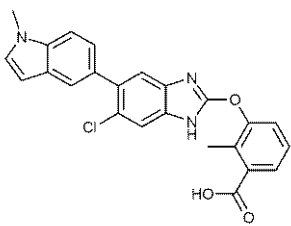
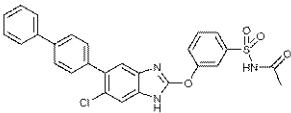
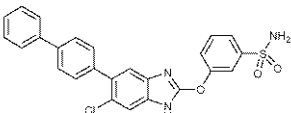
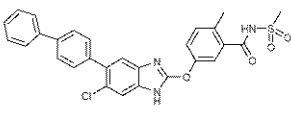
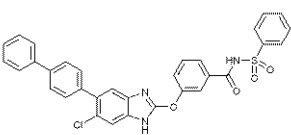
10

20

30

40

【表 4 - 3】

218	3-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		432
219	N-アセチル-3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド		518
220	3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド		476
221	N-[5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-ベンゾイル]-メタンスルホンアミド		533
222	N-[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド		581

10

20

30

40

【 0 4 4 0 】

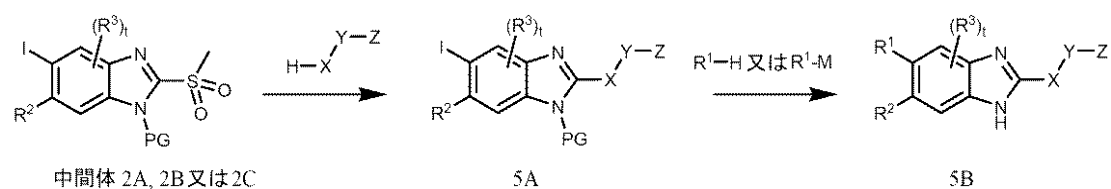
【表 4 - 4】

223	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1-メトキシカルボニルメチル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸 メチルエステル		541
224	5-(5-ビフェニル-4-イル-1-カルボキシメチル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		513
225	<i>N</i> -[3-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-ベンゾイル]-メタンサルホンアミド		518
226	4-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシメチル)-安息香酸		455
227	5-(5-ビフェニル-4-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシメチル)-イソフタル酸		499

【 0 4 4 1】

【化 5 8】

スキーム 5



【 0 4 4 2】

スキーム 5 において、中間体 2 A、2 B（S E M 又はパラフェニルベンジルのような適切な保護基（P G）により保護されている）又は中間体 2 C を、H-X-Y-Z（ここで、X-H はアルコール、チオール又はアミンである）と反応させ、2-置換ベンゾイミダゾール 5 A を得る。次の、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下における、5 A と、ボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン（R¹-M）との反応、それに続く保護基 P G の除去、必要に応じてエステル Z の加水分解により、ベンゾイミダゾール 5 B を得る。また、ヨウ化銅（I）及びビス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（II）クロライドの存在下における、5 A とアセチレン（R¹-H）との反応、それに続く保護基の除去、必要に応じてエステル Z の加水分解により、ベンゾイミダゾール 5 B を得る。

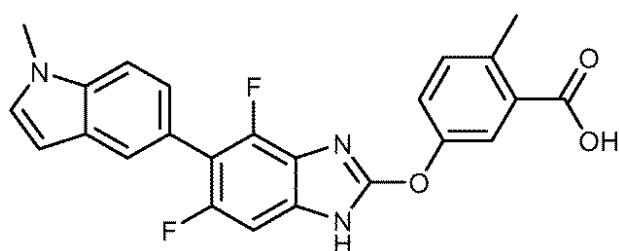
10

【0443】

実施例 228

【0444】

【化59】



20

【0445】

5-[4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸

工程 A 1-ビフェニル-4-イルメチル-4, 6-ジフルオロ-2-メタンスルホニル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

マイクロ波バイアルに、DMF（15 mL）及び水（3.75 mL）中の中間体 2 C（1550 mg、2.9 mmol）、N-メチルインドール-5-ボロン酸（1550 mg、8.9 mmol）、PdCl₂[P(Ph-o-Me)₃]₂（204 mg、0.29 mmol）及びCs₂CO₃（2830 mg、8.7 mmol）を入れた。反応物を、マイクロ波照射下、130℃で10分間加熱した。反応物を水及びEtOAcで分配した。層を分離し、有機物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過し、濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィーにより、所望の生成物を黄色-オレンジ色の油状物質として得た。

30

【0446】

工程 B 5-[1-ビフェニル-4-イルメチル-4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチルエステル

1-ビフェニル-4-イルメチル-4, 6-ジフルオロ-2-メタンスルホニル-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール（1088 mg、2.1 mmol）、5-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸メチルエステル（513 mg、3.1 mmol）及び炭酸カリウム（580 mg、4.2 mmol）のDMF（20 mL）中の溶液を、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。18時間後、反応混合物をマイクロ波バイアルに移し、マイクロ波照射下、130℃で10分間加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウムで3回洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィーにより、所望の生成物を無色の泡状物質として得た。

40

【0447】

工程 C 5-[4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸メチルエステル

50

5- [1-ビフェニル-4-イルメチル-4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸メチルエステル (900 mg、1.467 mmol) 及びパールマン触媒 (炭素上、20% Pd(OH)₂) (180 mg) の EtOAc-EtOH (2:1、7 mL) 中の溶液をシクロヘキサジエン (2351 mg) で処理し、得られた反応混合物を、マイクロ波照射下、130℃で10分間、次いで130℃で更に10分間加熱した。冷却した反応混合物を、セライトパッドを通してろ過し (10% MeOH-CH₂Cl₂ で洗浄)、ろ液をシリカゲルに吸収させ、ISCOフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色の泡状物質として得た。

【0448】

工程 D 5-[4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸

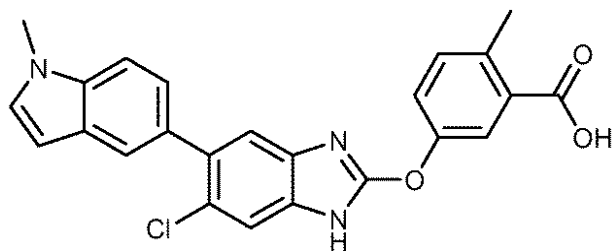
5-[4, 6-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸メチルエステル (655 mg、1.464 mmol) の THF:MeOH:H₂O (7 mL) 中の溶液を、室温で水酸化ナトリウム (1N、3 mL) で処理した。3時間後、更に水酸化ナトリウム (1N) 3 mL を加え、室温で更に1.5時間、50℃で更に1.5時間撹拌した。冷却した反応溶液をロータリーエバポレータで濃縮し、得られた水溶液を1N塩化水素 (6 mL) で中和し、得られた白色固体をろ過により集め (水で洗浄)、高真空下で乾燥し、所望の生成物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₄H₁₇F₂N₃O₃ の計算値 434.41, 実測値 m/e 434.6 (M+H)⁺ (Rt 1.52 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78-7.15 (m, 8H), 6.45 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

【0449】

実施例 229

【0450】

【化60】



【0451】

5-{[6-クロロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ}-2-メチル安息香酸

工程 A メチル 5-[(6-クロロ-5-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ]-2-メチルベンゾアート

500 mL のフラスコに、中間体 11A (5.0 g、8.73 mmol)、1-メチルインドール-5-ボロン酸ピナコールエステル (2.92 g、11.4 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.51 g、1.31 mmol)、DMF (97 mL) 及び 1M K₂CO₃ 水溶液 (26.2 mL) を入れた。N₂ を用いて反応物を脱気し、次いで120℃で45分間加熱した。反応物を濃縮し、次いで、H₂O (100 mL) 及び EtOAc (200 mL) で分配した。水層を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。10~30% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を黄色-オレンジ色の泡状物質として得た。

【0452】

10

20

30

40

50

工程 B メチル 5- { [6-クロロ-5- (1-メチル-1H-インドール-5-イル)
-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ } -2-メチルベンゾアート

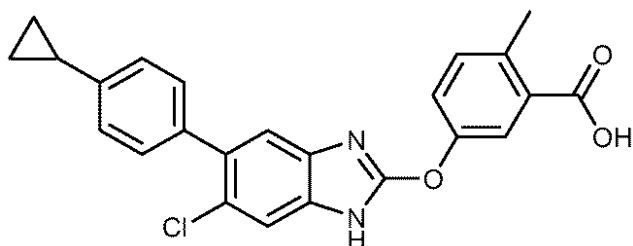
メチル 5- [(6-クロロ-5- (1-メチル-1H-インドール-5-イル) -1-
 { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)
 オキシ] -2-メチルベンゾアート (3. 35 g、5. 81 mmol) の THF (6
 0 mL) 中の溶液に、TBAF (THF 中、1. 0 M) (26 mL、26. 1 mmol)
 をシリンジを通して滴下して加えた。反応物を 80 °C で 45 分間加熱した。TBAF (3
 mL) を加え、加熱を 4 時間続けた。反応物を冷却し、EtOAc (200 mL) 及び飽
 和 KHSO₄ 水溶液 (約 pH 3) で希釈した。水層を EtOAc (100 mL) で抽出し
 た。一緒にした有機層を H₂O 及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、ろ過し、
 濃縮した。残渣を MeOH (100 mL) で希釈し、2. 5 N NaOH 水溶液 (46 mL、
 115 mmol) で処理した。反応物を 45 °C で 1 時間加熱した。揮発成分を除去し
 、残渣を H₂O (150 mL) に溶解した。水層を EtOAc (2×100 mL) で洗浄
 し、2 N HCL 水溶液で pH 約 1 まで酸性にし、EtOAc (2×100 mL) で抽出
 した。一緒にした有機物を H₂O 及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、ろ過し
 、濃縮した。固体残渣を Et₂O で粉碎し、ろ過し、標題の化合物を灰色がかった白色固
 体として得た。LC-MS : m/e 432. 6 (M+H)⁺ (2. 0 min) . ¹H
 NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7. 85 (d, 1 H) , 7. 54 (d, 1 H)
 , 7. 47 (s, 1 H) , 7. 44-7. 37 (m, 3 H) , 7. 35 (s, 1 H) , 7
 . 22 (dd, 1 H) , 7. 18 (d, 1 H) , 6. 45 (d, 1 H) , 3. 83 (s,
 3 H) , 2. 61 (s, 3 H) .

【 0 4 5 3 】

実施例 2 3 0

【 0 4 5 4 】

【 化 6 1 】



【 0 4 5 5 】

5- { [6-クロロ-5- (4-シクロプロピルフェニル) -1H-ベンゾイミダゾール
 -2-イル] オキシ } -2-メチル安息香酸

工程 A メチル 5- [(6-クロロ-5- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [2
- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) メ
チル] -2-メチルベンゾアート

マイクロ波バイアルに、中間体 11A (200 mg、0. 349 mmol) 、4-シク
 ロプロピルフェニルボロン酸ピナコールエステル (111 mg、0. 454 mmol) 、
 Pd (PPh₃)₄ (61 mg、0. 052 mmol) 、DMF (4. 4 mL) 及び 1 M
 K₂CO₃ 水溶液 (1. 0 mL) を入れた。反応物を密封し、150 °C で 8 分間、マイ
 クロ波照射した。反応物を、EtOAc 及び水で分配した。水層を EtOAc で抽出した
 。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、ろ過し、濃縮した
 。12 % EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の
 生成物を粘性のある黄色の油状物質として得た。

【 0 4 5 6 】

工程 B 5- { [6-クロロ-5- (4-シクロプロピルフェニル) -1H-ベンゾイミ
ダゾール-2-イル] オキシ } -2-メチル安息香酸

メチル 5- [(6-クロロ-5- (4-シクロプロピルフェニル) -1- { [2- (ト

リメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) メチル] - 2-メチルベンゾアート (160mg、0.284mmol) の THF (3.0mL) 中の溶液に、TBAF (THF中、1M) (1.5mL、1.5mmol) を加えた。反応物を 80℃で1時間加熱した。更に TBAF (THF中、1M) (1.5mL、1.5mmol) を加え、加熱を更に45分間続けた。揮発成分を除去した。残渣を MeOH (6mL) に溶解し、2.5N NaOH水溶液 (1.1mL、2.75mmol) で処理した。反応物を 45℃で2時間加熱した。揮発成分を除去した。残渣を水及び EtOAc で分配した。水層を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を 1M HCl 水溶液、H₂O 及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。ヘキサン及び Et₂O で残渣を粉砕し、ろ過し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: m/e 420.2 (M+H)⁺ (2.13min). LC-MS: C₂₄H₁₉ClN₂O₃ の計算値 418.87, 実測値 m/e 420.2 (M+H)⁺ (Rt 2.13min). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H).

10

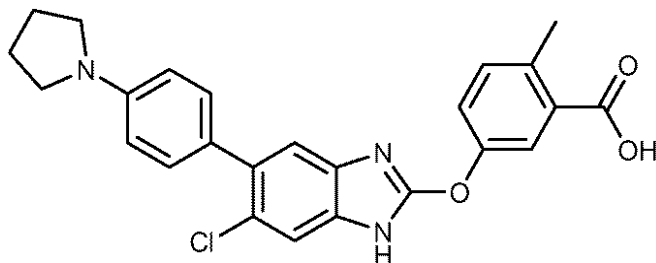
【0457】

実施例 231

【0458】

【化62】

20



【0459】

5- { [6-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} - 2-メチル安息香酸

30

工程 A 5- [(6-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] - 2-メチル安息香酸

1- [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピロリジン (45.0mg、0.165mmol、Maybridge) 及び中間体 11A (80mg、0.143mmol) の DMF (2mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (水中、2M) (0.215mL、0.429mmol)、次いで Pd(PPh₃)₄ (4.96mg、4.29μmol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。揮発成分を除去し、所望の生成物を得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。LC-MS: C₂₉H₃₄ClN₅O₄Si の計算値 577.22, 実測値 m/e 578.06 (M+H)⁺ (Rt 2.41min).

40

【0460】

工程 B 5- { [6-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} - 2-メチル安息香酸

5- [(6-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] - 2-メチル安息香酸のジオキサン (3mL) 中の溶液に、TBAF (THF中、1M) (0.5mL、0.5mmol) を加えた。反応物を 80℃で16時間加熱した。混合物を EtOAc (10mL) で希釈し、2N HCl、次いで水で洗浄し、濃縮した。10~90% MeCN: 水で溶出する逆相 HPLC により精製し、標題の化合物を灰色がっ

50

た白色固体として得た。LC-MS: $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ の計算値 447.13, 実測値 m/e 448.04 ($(M+H)^+$ (Rt 1.80 min)). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (s, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.22 (m, 2H) 6.75 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.31 (m, 2H) 2.61 (s, 3H) 2.03 (m, 2H).

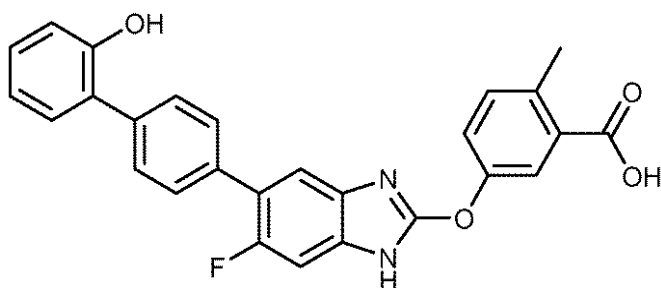
【0461】

実施例 232

【0462】

【化63】

10



【0463】

5- {[6-フルオロ-5-(2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

20

工程 A メチル 5- [(6-フルオロ-5-(2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチルベンゾアート

中間体 11B (100 mg、0.18 mmol) 及び中間体 38 (80 mg、0.27 mmol) のジオキサン (2 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (水中、2 M) (270 μ L、0.54 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (6.3 mg、5.4 μ mol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、140°C で 20 分間加熱し、次いでメンブレンシリンジフィルターを通してろ過し、濃縮した。残渣をメタノール 2 mL に再溶解し、ろ過し、20~80% MeCN: 水で溶出する HPLC により精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

30

【0464】

工程 B 5- {[6-フルオロ-5-(2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

メチル 5- [(6-フルオロ-5-(2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチルベンゾアート (75 mg、0.125 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、TBAF (THF 中、1 M) (0.63 mL、0.63 mmol) を加えた。反応物を 80°C で 6 時間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を 20~80% MeCN: 水で溶出する HPLC により精製した。得られた白色固体を MeOH (3 mL) 及び水 (2 mL) に溶解した。5 M NaOH 水溶液 (250 μ L) を加えた。溶液を 70°C で 30 分間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を水 10 mL に再溶解し、酢酸エチルで抽出し、標題の化合物を白色固体生成物として得た。LC/MS: $C_{27}H_{19}FN_2O_4$ の計算値 454.45, 実測値 m/e 455 ($(M+H)^+$ (1.97/4 min)). ^1H -NMR (500 MHz, D_6 -アセトン): 8.02-6.98 (13 H, m), 2.62 (3 H, s).

40

【0465】

中間体又は市販の供給源由来の適切なボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン又はアセチレンに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えることにより、実施例 228~232 に記載された方法に従い、表 5 の実施例 233~260 を

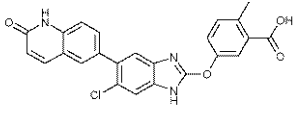
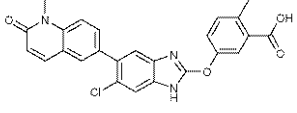
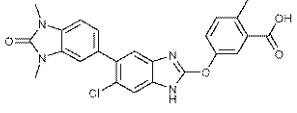
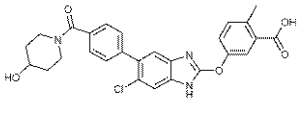
50

調製した。

【 0 4 6 6 】

【 表 5 - 1 】

表 5. 実施例228~232及びスキーム5に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	滞留時間 (min)
233	5-[6-クロロ-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		446
234	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		460
235	5-(6-クロロ-1',3'-ジメチル-2'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		463
236	5-[6-クロロ-5-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		506

10

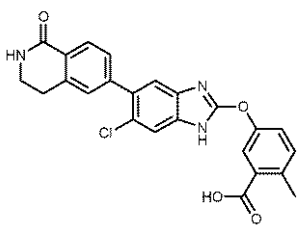
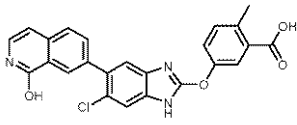
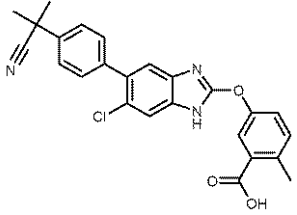
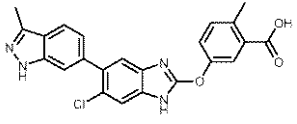
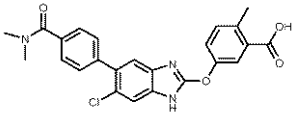
20

30

40

【 0 4 6 7 】

【表 5 - 2】

237	5-[6-クロロ-5-(1- オキソ-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-イソキノリン-6- イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		448
238	5-[6-クロロ-5-(1- ヒドロキシ-イソ キノリン-7-イル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ]-2-メチル- 安息香酸		446
239	5-[6-クロロ-5-[4- (シアノ-ジメチル- メチル)-フェニル]-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ]-2-メチル- 安息香酸		446
240	5-[6-クロロ-5-(3- メチル-1 <i>H</i> - インダゾール-6-イル)- 1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール- 2-イルオキシ]-2-メチル- 安息香酸		433
241	5-[6-クロロ-5-(4- ジメチルカルバモイル- フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		450

10

20

30

40

【 0 4 6 8 】

【表 5 - 3】

242	5-[5-(4-カルバモイル-フェニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		422
243	{4-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-フェニル}-酢酸		432
244	{4-[6-クロロ-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-フェニル}-酢酸		450
245	{4-[6-クロロ-5-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-フェニル}-酢酸		459
246	5-{6-フルオロ-5-[4-(2 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ}-2-メチル-安息香酸		429.16
247	5-[6-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		448.16

【 0 4 6 9 】

10

20

30

40

【表 5 - 4】

248	5-[6-フルオロ-5-(2'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		455.3
249	5-[6-フルオロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		416.22
250	5-[6-フルオロ-5-(5-ピロリジン-1-イルピラジン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		433.51
251	L-002214273-000T 5-[6-クロロ-5-(4-シクロプロピルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		420.2
252	5-[6-クロロ-5-(1-シクロプロピルメチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		472.7
253	5-[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		460.7

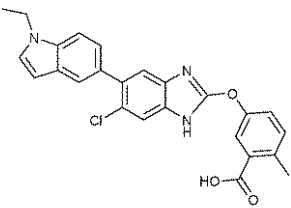
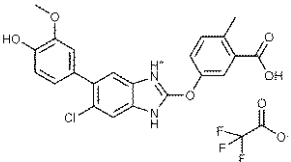
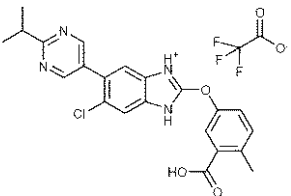
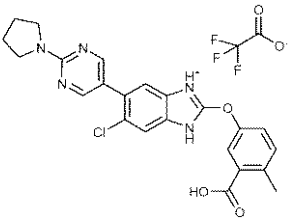
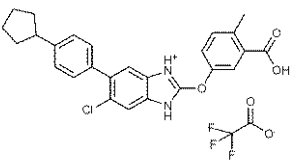
10

20

30

40

【表 5 - 5】

254	5-[6-クロロ-5-(1-エチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		447. 2
255	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1 <i>H</i> -3, 1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		425. 01
256	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1 <i>H</i> -3, 1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		424. 04
257	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1 <i>H</i> -3, 1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		450. 06
258	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-シクロペンチルフェニル)-1 <i>H</i> -3, 1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		447. 08

10

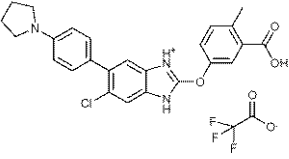
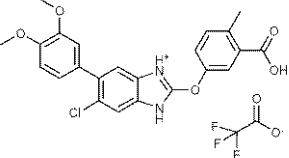
20

30

40

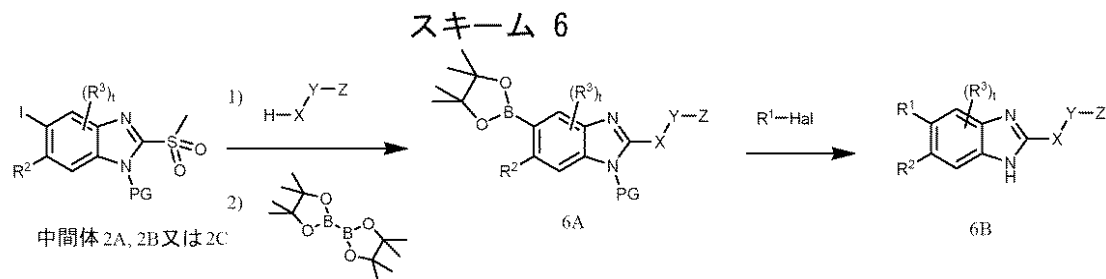
【 0 4 7 1 】

【表 5 - 6】

259	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム トリフルオロアセタート		448.04
260	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム トリフルオロアセタート		469

【0472】

【化64】



【0473】

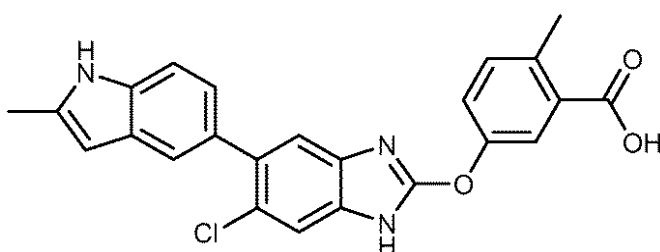
スキーム 6 において、中間体 2 A、2 B (SEM 又はパラフェニルベンジルのような適切な保護基 (PG) により保護されている) 又は中間体 2 C を、 $H-X-Y-Z$ (ここで、 $X-H$ はアルコール、チオール又はアミンである) 及び塩基と反応させ、次いで、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下においてビス (ピナコラート) ジボロンと反応させ、ボロネートエステル 6 A を得る。次の、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下における、6 A とハロゲン化物、トリフレート又は R^1 のジアゾニウム塩 (R^1-Hal) との反応、それに続く保護基 PG の除去、必要に応じてエステル Z の加水分解により、2-置換ベンゾイミダゾール 6 B を得る。

【0474】

実施例 261

【0475】

【化65】



10

20

30

40

50

【0476】

5- { [6-クロロ-5-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

工程A メチル5- [(6-クロロ-5-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチルベンゾアート

5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール (21.5 mg、0.096 mmol)、中間体13 (50 mg、0.087 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (8 mg) の DMF (1.5 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (水中、1 M) (0.26 mL、0.260 mmol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。水層を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。20~80% MeCN : 水で溶出する HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

10

【0477】

工程B 5- { [6-クロロ-5-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

メチル5- [(6-クロロ-5-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチルベンゾアート (30 mg、0.052 mmol) の THF (0.5 mL) 中の溶液に、TBAF (THF 中、1 M) (0.2 mL、0.2 mmol) を加えた。反応物を80℃で4時間加熱した。減圧下で揮発成分を除去した。残渣を MeOH (1 mL) 及び 2.5 N NaOH 水溶液 (1 mL) で希釈し、50℃で1時間加熱した。減圧下で揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び HCl (水中、1 M) で分配した。有機層を HCl (水中、1 M) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS : C₂₅H₂₀ClN₃O₃ の計算値 431.1, 実測値 m/e 432.7 (M+H)⁺ (R_t : 1.95 min) .

20

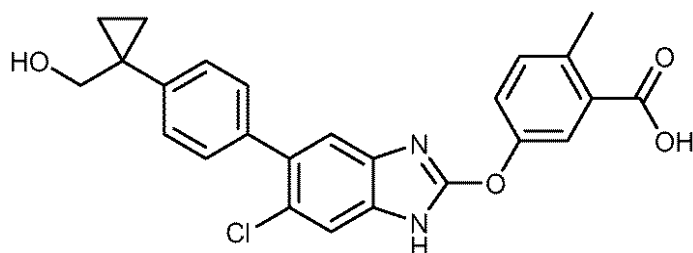
【0478】

実施例262

【0479】

【化66】

30



【0480】

5- [(6-クロロ-5- {4- [1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェニル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチル安息香酸

40

工程A メチル5- [(6-クロロ-5- {4- [1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェニル} -1- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチルベンゾアート

中間体13 (800 mg、1.396 mmol)、[1-(4-ブロモフェニル) シクロプロピル] メタノール (330 mg、1.453 mmol、中間体4) 及び Pd (PPh₃)₄ (129 mg、0.112 mmol) の DMF (14 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (水中、1 M) (2.79 mL、2.79 mmol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で8分間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。水層を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。10~60% EtOAc / ヘキサンで溶出する

50

シリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を得た。

【0481】

工程 B 5-[(6-クロロ-5-{4-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチル安息香酸

メチル 5-[(6-クロロ-5-{4-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート (275 mg、0.464 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、TBAF (THF 中、1 M) (0.35 mL、0.35 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C に加熱した。揮発成分を除去した。得られた粗残渣を MeOH (2 mL) 及び 2.5 N NaOH 水溶液 (2 mL) に溶解し、50 °C で 1 時間攪拌した。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc 及び水で分配した。水層を、2 N HCl 水溶液を用いて pH = 1 まで酸性にし、EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。10~100% アセトニトリル：水で溶出する逆相 HPLC により精製し、標題の化合物を得た。LC-MS C25H21ClN2O4 の計算値 448.12, 実測値 m/e 448.7 (M+H)⁺. Rt: 1.81/4 min. 1H NMR (500 MHz, CD3OD): δ 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.85-0.95 (q, 4H).

10

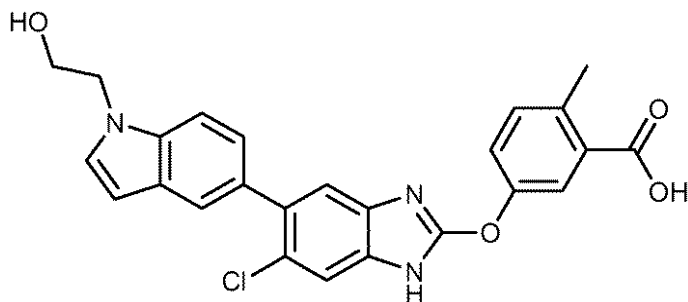
20

【0482】

実施例 263

【0483】

【化67】



30

【0484】

5-({6-クロロ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ)-2-メチル安息香酸

工程 A メチル(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)アセタート

NaH (155 mg、6.12 mmol) の THF (10 mL) 中の 0 °C の懸濁液に、5-ブロモ-1H-インドール (1.0 g、5.10 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を 0 °C に 15 分間維持し、次いでプロモ酢酸メチル (0.705 mL、7.65 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで H₂O 及び EtOAc で分配した。水層を EtOAc で抽出し、一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を精製することなく次の工程で用いた。

40

【0485】

工程 B 2-(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)エタノール

メチル(5-ブロモ-1H-インドール-1-イル)アセタート (660 mg、2.46 mmol) の無水 THF (12 mL) 中の 0 °C の溶液に、DIBAL-H (ヘキサン中、1 M) (6.1 mL、6.1 mmol) を加えた。反応物を室温まで加温し、室温に 1 時間維持した。反応混合物を飽和ロッシェル塩水溶液 (25 mL) 及び Et₂O (25 mL) に注ぎ入れた。混合物を激しく 30 分間攪拌した。層を分離し、水層を Et₂O で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮し

50

、所望の生成物を黄色の油状物質として得た。

【0486】

工程C メチル5-[(6-クロロ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート

マイクロ波バイアルに、中間体13(170mg、0.297mmol)、2-(5-ブromo-1H-インドール-1-イル)エタノール(100mg、0.415mmol)、Pd(PPh₃)₄(51mg、0.045mmol)、DMF(4.3mL)及びK₂CO₃(水中、1M)(0.89mL)を入れた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で8分間加熱した。反応物を水及びEtOAcで分配した。水層をEtOAcで抽出した。一緒にした有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を、粘性のある黄色の油状物質として得た。

10

【0487】

工程D 5-({6-クロロ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} オキシ)-2-メチル安息香酸

メチル5-[(6-クロロ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]-2-メチルベンゾアート(105mg、0.173mmol)のTHF(2mL)中の溶液に、TBAF(THF中、1M)(0.9mL、0.9mmol)を加えた。反応物を80℃で1時間加熱した。TBAF(THF中、1M)(0.2mL、0.2mmol)を加え、加熱を更に1時間続けた。揮発成分を除去し、残渣をMeOH(3mL)に溶解し、2.5N NaOH水溶液(1mL)で処理した。混合物を45℃で1.5時間、次いで室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、層を分離した。有機層を1M HCl水溶液、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。8% MeOH/AcOHを含む(200mL中、60滴)DCMで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより、標題の化合物を灰色がかった固体として得た。LC-MS: C₂₅H₂₀ClN₃O₄の計算値 461.90, 実測値 m/e 462.3 (M+H) + (Ret 1.77min). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.86 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 2.61 (s, 3H).

20

30

【0488】

中間体又は市販の供給源由来の適切なボロン酸、ボロン酸エステル、スタンナン又はアセチレンに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えることにより、実施例261~262に記載された方法に従い、表6Aの実施例264~318を調製した。

【0489】

【表 6 - 1】

表 6A. 実施例 261~262 及びスキーム 6 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル m/e
264	5-[6-クロロ-5-[4-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		435
265	5-[6-クロロ-5-(3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		433.9
266	5-[6-クロロ-5-(1-オキソインダン-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.0
267	5-[6-クロロ-5-(4-シクロプロピル-3-ジメチルアミノフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		462.9
268	5-[6-クロロ-5-(7-イソプロピル-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		475.8

【 0 4 9 0 】

【表 6 - 2】

269	4-[2-(3-カルボキシ-4-メチル-フェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-7-カルボン酸 メチル エステル		490.1
270	4-[2-(3-カルボキシ-4-メチル-フェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -インドール-7-カルボン酸		490.2
271	4-[2-(3-カルボキシ-4-メチル-フェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-7-カルボン酸		476.3
272	5-[6-クロロ-5-(7-イソプロピル-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		474.3
273	5-[6-クロロ-5-(7-イソプロピル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		460.3

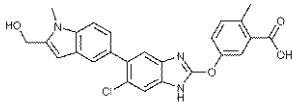
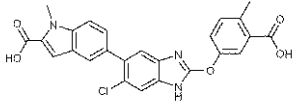
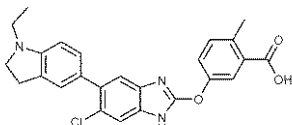
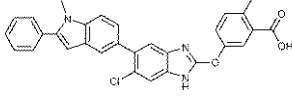
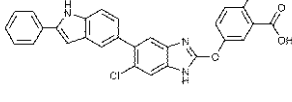
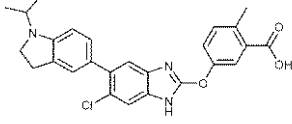
10

20

30

【 0 4 9 1 】

【表 6 - 3】

274	5-[6-クロロ-5-(2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミドール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		462.1
275	5-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボン酸		477.2
276	5-[6-クロロ-5-(1-エチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		448.3
277	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-2-フェニル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		508
278	5-[6-クロロ-5-(2-フェニル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		494
279	5-[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		462

10

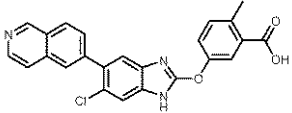
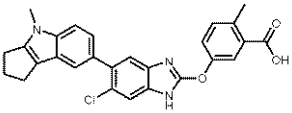
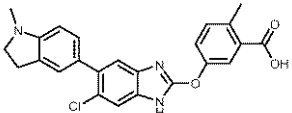
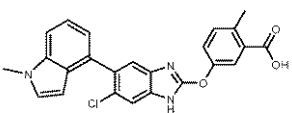
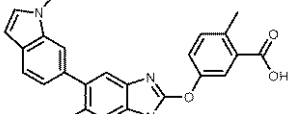
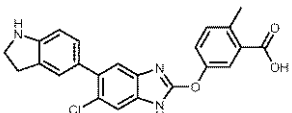
20

30

40

【 0 4 9 2 】

【表 6 - 4】

280	5-(6-クロロ-5-イソキノリン-6-イル-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		430.9
281	5-[6-クロロ-5-(4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[<i>b</i>]インドール-7-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		472.8
282	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.21
283	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		432.22
284	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		432.9
285	5-[6-クロロ-5-(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		421.0

【 0 4 9 3 】

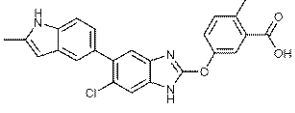
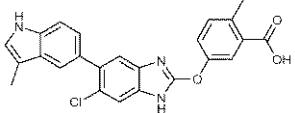
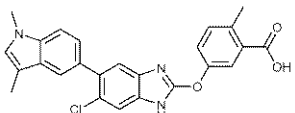
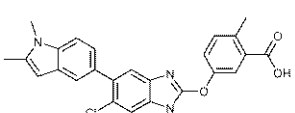
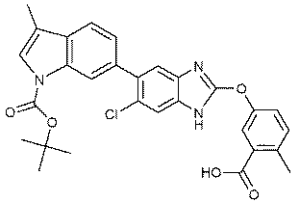
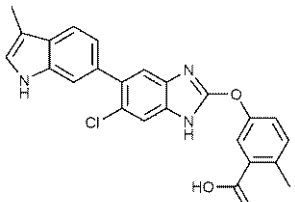
10

20

30

40

【表 6 - 5】

286	5-[[6-クロロ-5-(2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		432.7
287	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		446.7
288	5-[6-クロロ-5-(1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		446.9
289	5-[6-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		446.7
290	6-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-メチルインドール-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル		533.7
291	5-[6-クロロ-5-(3-メチル-1 <i>H</i> -インドール-6-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		432.3

10

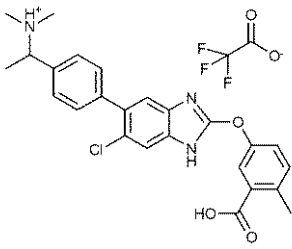
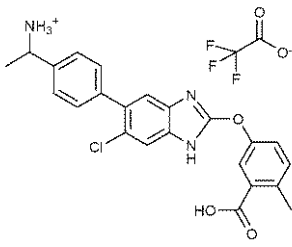
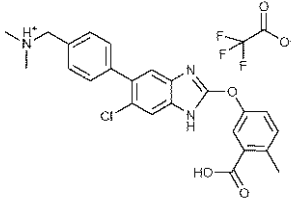
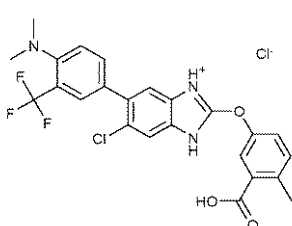
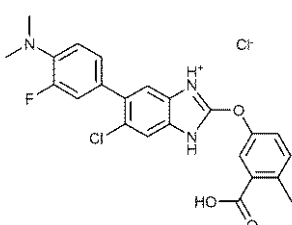
20

30

40

【 0 4 9 4 】

【表 6 - 6】

292	1-[4-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]フェニル]- <i>N,N</i> -ジメチルエタンアミニウムトリフルオロアセタート		450.08
293	1-[4-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]フェニル]エタンアミニウムトリフルオロアセタート		422.7
294	{4-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]フェニル}- <i>N,N</i> -ジメチルメタンアミニウムトリフルオロアセタート		436.06
295	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(ジメチルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム クロライド		490.8
296	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロフェニル]-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム クロライド		440.01

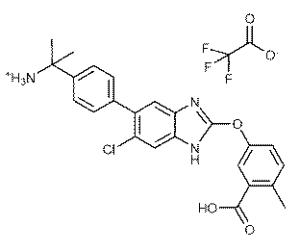
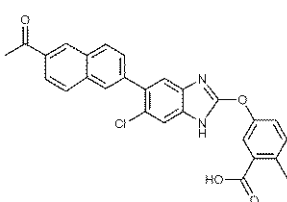
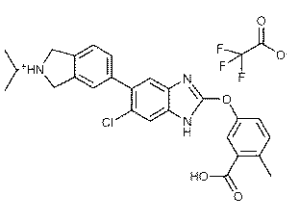
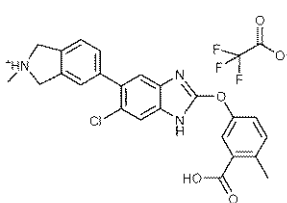
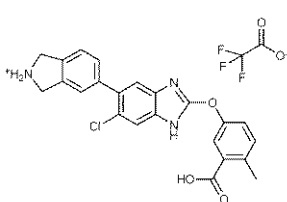
10

20

30

40

【表 6 - 7】

297	2-[4-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]フェニル]プロパン-2-アミニウム トリフルオロアセタート		436.1
298	5-[5-(6-アセチルナフタレン-2-イル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		471.05
299	5-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドリウム トリフルオロアセタート		463.0
300	5-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドリウム トリフルオロアセタート		434.05
301	5-[2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドリウム トリフルオロアセタート		420.05

10

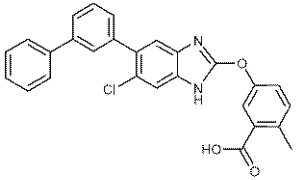
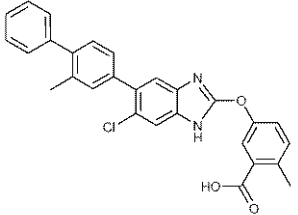
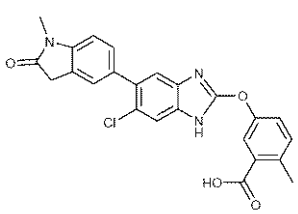
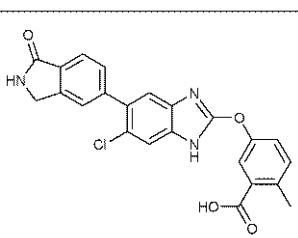
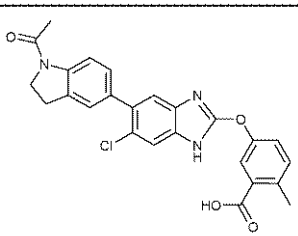
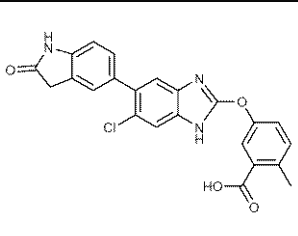
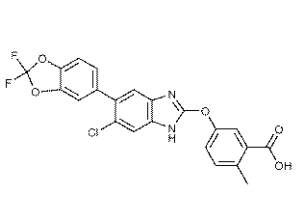
20

30

40

【 0 4 9 6 】

【表 6 - 8】

302	5-(5-ビフェニル-3-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル-安息香酸		455.05
303	5-[6-クロロ-5-(2-メチル-ビフェニル-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		469.05
304	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		448.6
305	5-[6-クロロ-5-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.5
306	5-[5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		462.2
307	5-[6-クロロ-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		434.5
308	5-[6-クロロ-5-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル-安息香酸		459.01

【 0 4 9 7 】

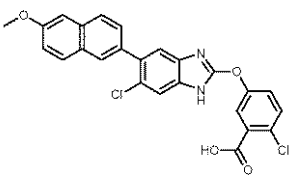
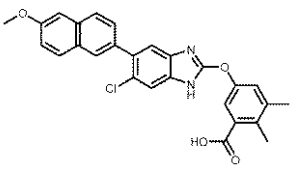
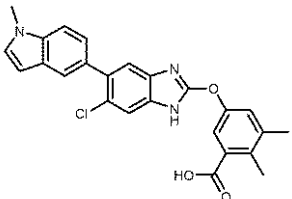
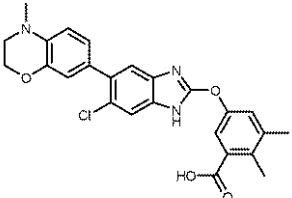
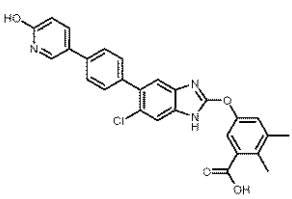
10

20

30

40

【表 6 - 9】

309	2-クロロ-5-[6-クロロ-5-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-安息香酸		480
310	5-[6-クロロ-5-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル安息香酸		473
311	5-[6-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル安息香酸		446
312	5-[6-クロロ-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル安息香酸		464
313	5-[6-クロロ-5-[4-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル安息香酸		486

10

20

30

【 0 4 9 8 】

【表 6 - 1 0】

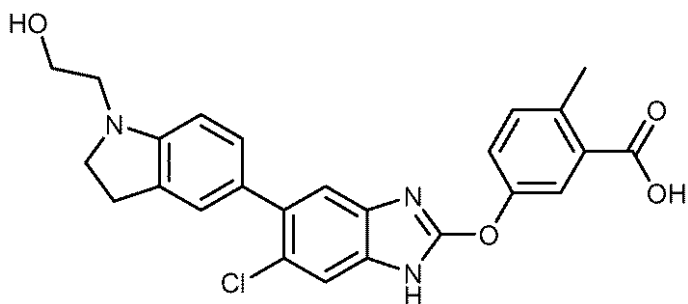
314	5-[6-クロロ-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル-安息香酸 メチル エステル		514
315	5-[6-クロロ-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル-安息香酸		500
316	5-[6-クロロ-5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル-安息香酸		451
317	5-[5-(4-アセチル-フェニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2,3-ジメチル-安息香酸		435
318	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-3-イウム クロライド		422.05

【 0 4 9 9 】

実施例 3 1 9

【 0 5 0 0 】

【 化 6 8 】



【 0 5 0 1 】

10

20

30

40

50

5-（{6-クロロ-5-[1-（2-ヒドロキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ）-2-メチル安息香酸

5-（{6-クロロ-5-[1-（2-ヒドロキシエチル）-1H-インドール-5-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ）-2-メチル安息香酸（30 mg、0.065 mmol、実施例263）のAcOH（1 mL）中の溶液に、NaBH₄（22 mg、0.585 mmol）を加えた。反応物を室温で一晩維持し、2 N HCl水溶液で反応を停止し、濃縮した。残渣をEtOAc及びH₂Oで分配した。水層をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、35～100% MeCN／水で溶出する逆相HPLCにより精製し、標題の化合物を得た。LC-MS：C₂₅H₂₂ClN₃O₄の計算値 463.91，実測値 m/e 464.3（M+H）+（Rt 1.60 min）。

10

【0502】

実施例319について記載した方法に従い、表6Bの実施例320～324を調製した。

【0503】

【表 7】

表 6B. 実施例 319 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル <i>m/e</i>
320	5-[[6-クロロ-5-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		434. 21
321	5-[[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		462
322	5-[[6-クロロ-5-(1-エチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		448. 3
323	5-[[6-クロロ-5-(7-イソプロピル-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		475. 8
324	5-[[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチル安息香酸		462. 1

10

20

30

40

【 0 5 0 4 】

実施例 3 2 5

【 0 5 0 5 】

エチル（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）アセタート（０．４８０ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の０℃の溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（ヘキサン中、１Ｍ）（４ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間攪拌し、次いで、飽和ロッシェル塩水溶液及びＥｔ₂Oで処理した。混合物を３０分間激しく攪拌した。層を分離し、水層をＥｔ₂Oで更に抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（Ｎａ₂ＳＯ₄）、ろ過し、濃縮した。６０％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の化合物を油状物質として得た。

【０５１１】

工程Ｆ メチル５－〔（６－クロロ－５－〔６－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インドール－５－イル〕－１－〔〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）オキシ〕－２－メチルベンゾアート

マイクロ波バイアルに、中間体１３（２００ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、２－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）エタノール（１４４ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ₃）₄（６１ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（４．３ｍＬ）及び１Ｍ Ｋ₂ＣＯ₃水溶液（０．７０ｍＬ）を入れた。反応物を、マイクロ波照射下、１５０℃で８分間加熱した。反応物を水及びＥｔＯＡｃで分配した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（Ｎａ₂ＳＯ₄）、ろ過し、濃縮した。５０％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより所望の生成物を黄色の油状物質として得た。

【０５１２】

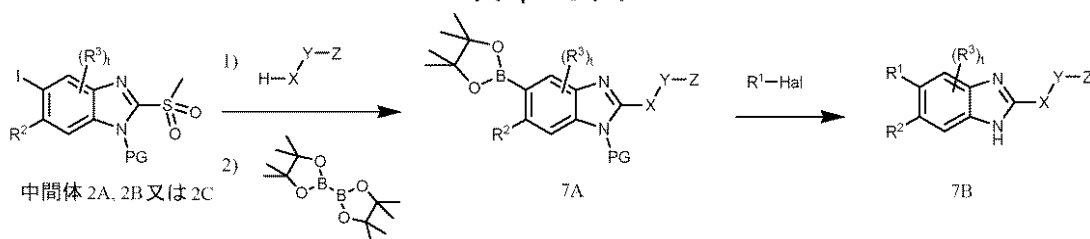
工程Ｇ ５－（〔６－クロロ－５－〔６－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インドール－５－イル〕－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル〕オキシ）－２－メチル安息香酸

メチル５－〔（６－クロロ－５－〔６－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インドール－５－イル〕－１－〔〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）オキシ〕－２－メチルベンゾアートのＴＨＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中、１Ｍ）（２ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で３時間加熱した。揮発成分を除去し、残渣をＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、２．５Ｎ ＮａＯＨ水溶液（１．５ｍＬ）で処理した。反応物を４５℃で１時間、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ ＨＣｌ水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し（Ｎａ₂ＳＯ₄）、ろ過し、濃縮した。８％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにより標題の化合物をベージュ色の固体として得た。¹Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ₃ＯＤ）：δ ７．８６（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），６．４６（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｔ，２Ｈ），３．８８（ｔ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｅ ４８０．２（Ｍ＋Ｈ）⁺（１．７９ｍｉｎ）。

【０５１３】

【化７０】

スキーム 7



【０５１４】

スキーム 7において、中間体 2 A、2 B（ＳＥＭ又はパラフェニルベンジルのような適切な保護基（ＰＧ）により保護されている）又は中間体 2 Cを、Ｈ－Ｘ－Ｙ－Ｚ（こ

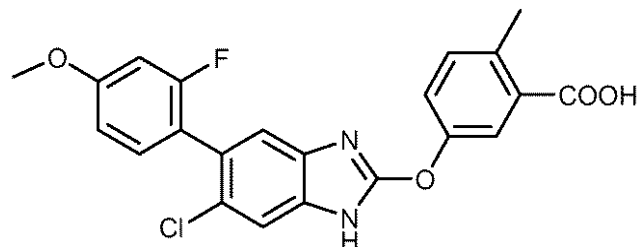
で、X-Hはアルコール、チオール又はアミンであり、Zはエステルである）及び塩基と反応させ、次いでパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下においてビス（ピナコラート）ジボロンと反応させ、ボロネートエステル7Aを得る。次いで、エステルZは酸に加水分解される。次の、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下における、酸7Aとハロゲン化物、トリフレート又は R^1 のジアゾニウム塩（ R^1-Ha1 ）との反応、それに続く保護基PGの除去により、2-置換ベンゾイミダゾール7Bを得る。

【0515】

実施例326

【0516】

【化71】



【0517】

5- { [6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

工程A 5- [(6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチル安息香酸

中間体13 (5 g、8.73 mmol) のMeOH (50 mL) 及び2N NaOH水溶液 (20 mL) 中の溶液を室温で一晩攪拌した。揮発成分を除去した。残渣をEtOAc及び2N HCl水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、所望の生成物を固体として得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0518】

工程B 5- [(6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチル安息香酸

4-ブロモ3-フルオロアニソール (0.027 mL、0.195 mmol) 及び5- [(6-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチル安息香酸 (122 mg、0.219 mmol) のDMF (2 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (0.293 mL、0.585 mmol)、次いでPd(PPh₃)₄ (6.76 mg、5.85 μmol) を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。揮発成分を除去し、所望の生成物を得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0519】

工程C 5- { [6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] オキシ} -2-メチル安息香酸

5- [(6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ] -2-メチル安息香酸のジオキサン (3 mL) 中の溶液に、TBFAF (THF中、1M) (0.5 mL) を加えた。反応物を80℃で16時間加熱した。揮発成分を除去し、残渣を、2N HCl水溶液で酸性にし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。15~90% MeCN：水で溶出する逆相HPLCにより精製し、標題の化合

10

20

30

40

50

物を白色固体として得た。LC-MS： $C_{27}H_{36}ClFN_2O_4$ の計算値 426.08，実測値 m/e 427.00 ($M+H$)⁺ (Rt 1.90 min)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)：δ 7.87 (s, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.20 (m, 1H) 6.80 (dd, 1H) 6.75 (dd, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.61 (s, 3H)。

【0520】

中間体又は市販の供給源由来の適切なハロゲン化物又はトリフラートに置き換え、中間体又は市販の供給源由来の適切なフェノールに置き換えることにより、実施例 326 に記載された方法に従い、表 7 の実施例 327～364 を調製した。

【0521】

【表 8 - 1】

表 7. 実施例 326 及びスキーム 7 に記載の方法により調製される化合物

実施例 No.	名称	構造式	HPLC-質量 スペクトル <i>m/e</i>
327	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		438.99
328	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		411.20
329	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(2-イソプロピルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		421.20
330	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		408.99
331	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウムホルメート		441.02

10

20

30

40

【 0 5 2 2 】

【表 8 - 2】

332	2-(3-カルボキシ-4-メチル フェノキシ)-6-クロロ-5- [6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル]-1 <i>H</i> - 3,1-ベンゾイミダゾール- 3-イウム ホルメート		410.05
333	2-(3-カルボキシ-4-メチル フェノキシ)-6-クロロ-5- キノリン-5-イル-1 <i>H</i> -3,1- ベンゾイミダゾール-3- イウム ホルメート		430.10
334	2-(3-カルボキシ-4-メチル フェノキシ)-6-クロロ-5- (6-メトキシピリジン-2- イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾ イミダゾール-3-イウム ホルメート		410.00
335	2-(3-カルボキシ-4-メチル フェノキシ)-6-クロロ-5- (4-メチルピリジン-2- イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾ イミダゾール-3-イウム ホルメート		394.2
336	2-(3-カルボキシ-4-メチル フェノキシ)-6-クロロ-5- イソキノリン-4-イル-1 <i>H</i> - 3,1-ベンゾイミダゾール- 3-イウム ホルメート		429.7
337	アンモニウム 5-({6- クロロ-5-[4-(トリ フルオロメチル) フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル} オキシ)-2-メチル ベンゾアート		446.96

10

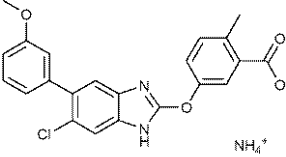
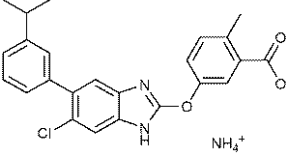
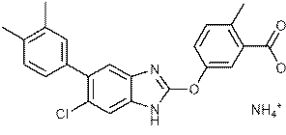
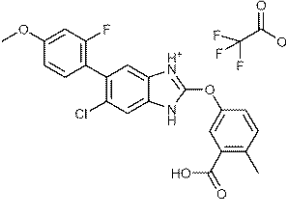
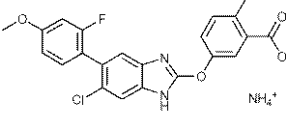
20

30

40

【 0 5 2 3 】

【表 8 - 3】

338	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		409.10
339	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(3-イソプロピルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		421.02
340	L-002219698-001K アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(3,4-ジメチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		408.99
341	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		441.6
342	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		441.6

10

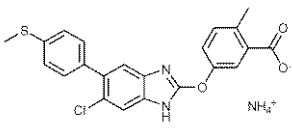
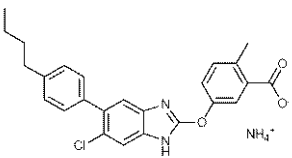
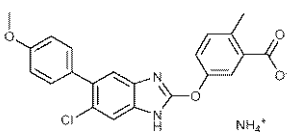
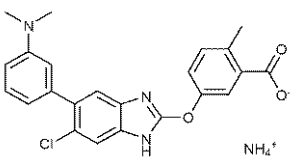
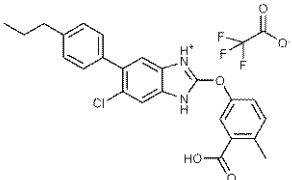
20

30

40

【 0 5 2 4 】

【表 8 - 4】

343	アンモニウム 5-({6-クロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ)-2-メチルベンゾアート		424.97
344	アンモニウム 5-[[5-(4-ブチルフェニル)-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ]-2-メチルベンゾアート		435.09
345	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ]-2-メチルベンゾアート		409.00
346	アンモニウム 5-({6-クロロ-5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ)-2-メチルベンゾアート		422.01
347	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(4-プロピルフェニル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセタート		421.01

10

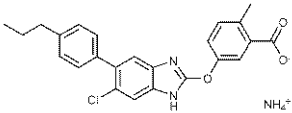
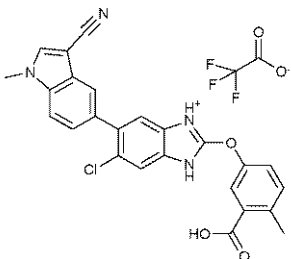
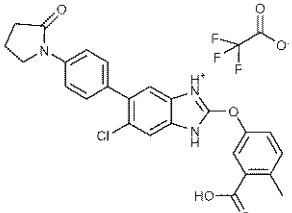
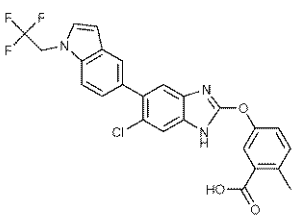
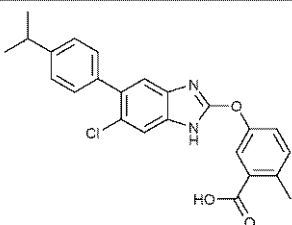
20

30

【 0 5 2 5 】

40

【表 8 - 5】

348	アンモニウム 5-[[6-クロロ-5-(4-プロピルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]オキシ]-2-メチルベンゾアート		421.01
349	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-(3-シアノ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム トリフルオロアセタート		457.06
350	2-(3-カルボキシ-4-メチルフェノキシ)-6-クロロ-5-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-1 <i>H</i> -3,1-ベンゾイミダゾール-3-イウム トリフルオロアセタート		462.03
351	5-{6-クロロ-5-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -インドール-5-イル]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ}-2-メチル安息香酸		542.5 (+ Na ⁺ And H2O)
352	5-[6-クロロ-5-(4-イソプロピルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		421.03

10

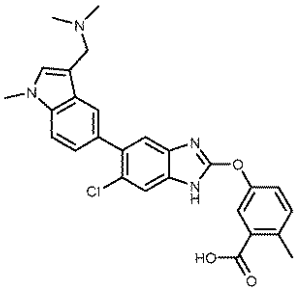
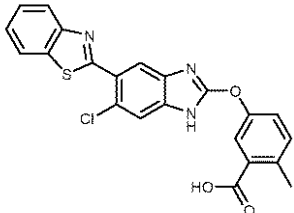
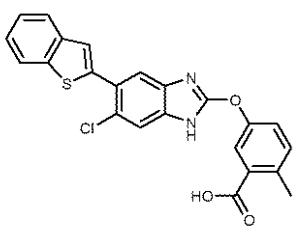
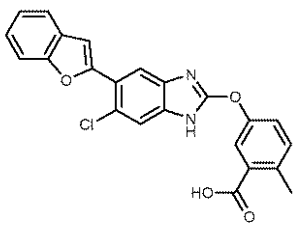
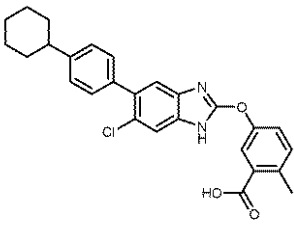
20

30

40

【 0 5 2 6 】

【表 8 - 6】

353	5-[6-クロロ-5-(3-ジメチルアミノメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		471.08 (-H2O)
354	5-(5-ベンゾチアゾール-2-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		432.1
355	5-(5-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		435.1
356	5-(5-ベンゾフラン-2-イル-6-クロロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸		420.02
357	5-[6-クロロ-5-(4-シクロヘキシルフェニル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		461.3

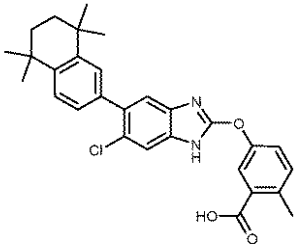
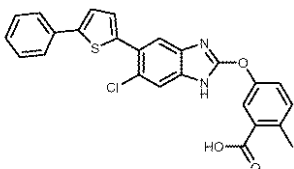
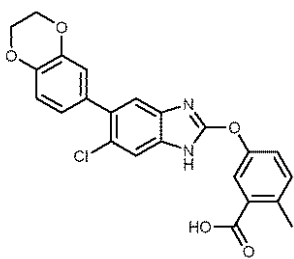
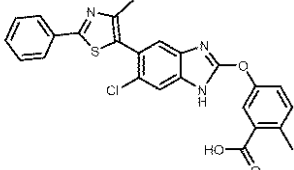
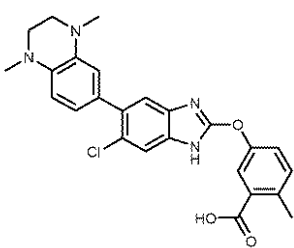
10

20

30

【 0 5 2 7 】

【表 8 - 7】

358	5-[6-クロロ-5-(5,5,8,8- テトラメチル-5,6,7,8- テトラヒドロ-ナフタレン- 2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		489.14
359	5-[6-クロロ-5-(5- フェニル-チオフェン-2- イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		461.7
360	5-[6-クロロ-5-(2,3- ジヒドロ-ベンゾ[1,4] ジオキシシ-6-イル)-1 <i>H</i> - ベンゾイミダゾール-2- イルオキシ]-2-メチル- 安息香酸		436.00
361	5-[6-クロロ-5-(4-メチル- 2-フェニル-チアゾール-5- イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ イミダゾール-2-イル オキシ]-2-メチル- 安息香酸		475.94
362	5-[6-クロロ-5-(1,4- ジメチル-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-キノキサリン-6- イル)-1 <i>H</i> -ベンゾイミダ ゾール-2-イルオキシ]-2- メチル-安息香酸		463.8

10

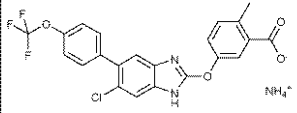
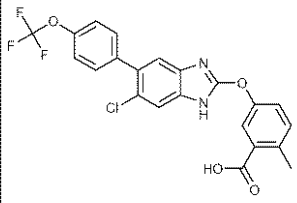
20

30

40

【 0 5 2 8 】

【表 8 - 8】

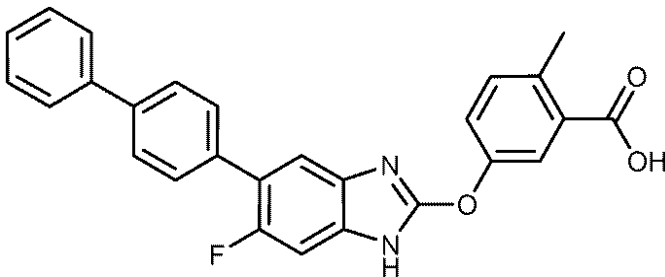
363	アンモニウム 5-({6-クロロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}オキシ)-2-メチルベンゾアート		462.95
364	5-[6-クロロ-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ]-2-メチル安息香酸		462.95

【 0 5 2 9 】

実施例 3 6 5

【 0 5 3 0 】

【 化 7 2 】



【 0 5 3 1 】

5 - [(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) オキシ] - 2 - メチル安息香酸

工程 A 5 - フルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロフェニルアミン (2)

5 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン (10 g、64 mmol) を酢酸 150 mL に溶解した。N - ヨードスクシンイミド (15.85 g、70 mmol) を加え、次いで反応混合物を 70 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を 25 °C まで冷却し、次いで冷 H₂O 1.5 L に注ぎ入れた。次いで、得られた黄色の沈殿物を真空ろ過により集め、標題の化合物 2 を得た。

【 0 5 3 2 】

工程 B 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - [1, 1' ; 4' 1' '] テルフェニル - 4 - イルアミン (3)

トルエン 10 mL、DMF 2 mL 及び H₂O 2 mL 中、4 - ビフェニルボロン酸 (737 mg、2.4 mmol)、K₂CO₃ (995 mg、7.2 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (139 mg、0.12 mmol) 及び 2 (700 mg、2.4 mmol) をマイクロ波反応器バイアル中に懸濁し、マイクロ波反応器内で、130 °C で 10 分間加熱した。次いで、得られた黒色の溶液を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 50 mL で 3 回洗浄した。一緒にした有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ISCO (EtOAc / ヘキサン = 6 / 4) で精製し、標題の化合物 3 を得た。

【0533】

工程 C 6-フルオロ-〔1, 1' ; 4' 1' 〕テルフェニル-3, 4-ジアミン (4)

EtOH (40 mL)、H₂O (10 mL) 及び 3 (663 mg、2.1 mmol) の溶液に鉄 (889 mg、16 mmol) 及び NH₄Cl (562 mg、10.5 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 50℃ で 18 時間攪拌した。粗懸濁液を大量の EtOAc で希釈し、セライトのパッドでろ過した。得られた黄色の溶液を減圧下で濃縮し、次いで ISCO (EtOAc/ヘキサン=7/3) で精製し、標題の化合物 4 を得た。

【0534】

工程 D 5-ビフェニル-4-イル-6-フルオロ-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-チオン (5)

EtOH (20 mL)、H₂O (4 mL) 及び KOH (593 mg、11 mmol) の溶液に、4 (2.46 g、8.8 mmol) を加えた。次いで、CS₂ (0.65 mL、11 mmol) を加え、懸濁液を還流して 2 時間加熱した。反応混合物を 25℃ まで冷却し、次いで、H₂O 40 mL 及び酢酸 0.8 mL を加え、黄褐色の沈殿が得られた。真空ろ過により沈殿を集め、標題の化合物 5 を得、これは更に精製する必要はなかった。

【0535】

工程 E 5-ビフェニル-4-イル-6-フルオロ-2-メチルスルファニル-1H-ベンゾイミダゾール (6)

5 (2.23 g、6.9 mmol) の THF 40 mL 中の溶液に、トリエチルアミン (2.2 mL) を加え、次いで、ヨウ化メチル (0.43 mL、6.9 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 40℃ で 2 時間加熱した。次いで、減圧下で溶媒を除去し、残渣を EtOAc に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 100 mL で 2 回、食塩水 100 mL で 1 回洗浄した。一緒にした有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して乾燥させた。次いで、CH₂Cl₂ 150 mL を加え、得られた沈殿を真空ろ過により集め、標題の化合物 6 を得た。

【0536】

工程 F 5-ビフェニル-4-イル-6-フルオロ-2-メタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール (7)

酢酸 32 mL に、6 (2.34 g、6.4 mmol) を加え、懸濁液を得た。分離フラスコ内で、KMnO₄ (2.48 g、15.7 mmol) を H₂O 40 mL に溶解した。次いで、6 の酢酸中の溶液に KMnO₄ 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。黒色の反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、食塩水 150 mL で 3 回洗浄した。一緒にした有機層を MgSO₄ で乾燥し、次いで減圧下で濃縮し、標題の化合物 7 を淡黄色固体として得た。

【0537】

工程 G 5-〔(5-ビフェニル-4-イル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-2-メチル安息香酸メチルエステル (8)

7 (454 mg、1.2 mmol) のピリジン 10 mL 中の溶液に、5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチルエステル (412 mg、2.4 mmol) を加えた。反応混合物を還流して 5 日間加熱した。TLC により反応が完了したことが確認されると、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 100 mL で 2 回洗浄した。一緒にした有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物の茶色の油状物質を得た。得られた油状物質を、ISCO (EtOAc/ヘキサン=2/3) で精製し、標題の化合物 8 を黄色の油状物質として得た。

【0538】

工程 H 5-〔(5-ビフェニル-4-イル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) オキシ〕-2-メチル安息香酸

8 (31 mg、0.069 mmol) の THF 1 mL 中の溶液に、1 M NaOH (0.28 mL、0.28 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 48 時間攪拌した。次

10

20

30

40

50

いで、1 M HClを加え、混合物を約1のpHに調整した。減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣をDMSO 1.3 mLに溶解し、0.05%のトリフルオロ酢酸を含むCH₃CNの30~80%の20分間の勾配を用いる分取用HPLCにより精製した。純粋な画分を混合し、凍結乾燥し、標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₇H₁₉FN₂O₃の計算値 438.14, 実測値 m/e 439 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 13.10 (s, 1H) 12.63 (s, 1H) 7.79-7.37 (m, 14H) 2.50 (s, 3H).

【0539】

生物学の実施例 1

AMPK SAMS F (インビトロにおけるAMPK活性化アッセイ)

バキュロウイルス発現系から組換え型ヒトAMPK複合体1 (α1β1γ1を含む)を得た。組換えウイルスは、製造業者の使用説明書に従い、ヨトウガ21中でBaculogoldバキュロウイルスDNA (Pharmingen)を用いてAMPK/pBacPak9クローンの同時遺伝子導入により生成した。ウイルス増幅の各ラウンドは、10%血清を含むグレース培地内で5日間実施した。3ラウンドの増幅に供されたウイルスを、全ての蛋白質産生手段に用いた。AMPK複合体を発現するために、SF900II培地内の血清を含むストックからの連続希釈により、血清を含まない培地 (SF900II、Invitrogen)にsf21細胞を適合させ、90 rpm、27℃で、振盪フラスコ内に維持した。組換え型AMPK酵素複合体は、血清を含まない条件下、sf21細胞内で、三重の感染により産生し、各サブユニットについての1個の組換えウイルスを産生した。約5の感染多重度で、1×10⁶細胞/mLで、対数期に細胞を感染させた。ウイルスによる感染の72時間後に10,000×g、15分間の遠心分離により細胞を集めた。2リットルの培養液からの昆虫細胞ペレットを50 mLの溶解バッファー (20 mM Tris-HCl、50 mM NaCl、50 mM NaF、30 mM NaPPi、0.25 M ショ糖、10 mM ZnCl₂、2 mM DTT、0.4 mg/mL ジギトニン)に再懸濁し、ドライアイスエタノール浴中、2回の凍結-解凍サイクルに供した。10,000×gで遠心分離することによって不溶性物質を除去し、ポリエチレングリコール (PEG)を用いて上清を分画した。2.5~6% PEGで沈殿する蛋白質画分を、Blue-Sepharose工程 (Zhou et al, J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001)を用いて更に精製するために用いた。

【0540】

全体のインビトロにおけるAMPK活性アッセイ容量は、96ウェルプレート中、50 μLである。反応混合物は、バッファー (20 mM HEPES、pH 7.0、5 mM MgCl₂、0.01% Brij 35)中、ATP 100 μM (反応あたり0.5 μCiの³³P-ATP)及びSAMS (HMRSAMSG LHLVKRR) 50 μMを含んでいた。酵素を添加して反応を開始した。30℃における30分のインキュベーション後、1% H₃PO₄を80 μL加えることにより反応を停止した。一定量 (100 μL)を、96ウェルのMultiscreen plates (MA-PHNOB50; Millipore Corp., 米国マサチューセッツ州、ベッドフォード)に転写した。プレートを、1% H₃PO₄で3回洗浄し、Top-count内で測定した。基礎的活性 (活性化剤なしの反応)からの1分あたりのカウントを各ウェルから引き、データを、AMP活性の最大%として表され、次いでEC₅₀を計算した。選択した化合物についてのAMP活性の最大%を下記表に示す。

【0541】

本発明の化合物は、ヒトAMPK複合体1 (α1β1γ1を含む)の50%を超える最大AMP活性、及び10マイクロモル未満のEC₅₀値を有している。

【0542】

実施例1~365の化合物を、組換え型ヒトAMPK複合体1 (α1β1γ1を含む)を用いたインビトロにおけるAMPK活性化アッセイにおいて試験を行い、10マイクロモル未満のEC₅₀値、及び80%を超える最大AMP活性を有することがわかった。本

10

20

30

40

50

発明の好ましい化合物は、組換え型ヒトAMPK複合体1を用いたインビトロにおけるAMPK活性化アッセイにおいて0.1マイクロモル未満のEC₅₀値を有することがわかった。

【0543】

【化73】

選択化合物の最大AMP活性化

実施例 No.	ヒト AMPK複合体1の 最大AMP活性化 %	EC ₅₀ (nM)
1	238	8
183	207	16
230	160	9
325	181	5
229	241	3
232	187	1
67	184	3
228	159	2
326	213	10
231	203	7
184	185	8
262	162	3
68	245	7
236	206	10
151	212	22
168	161	5
365	140	9

10

20

30

【0544】

生物学的实施例2

db/+マウスにおける、AMPK活性化剤による脂肪酸合成(FAS)の阻害

肝臓における脂肪酸合成(FAS)におけるAMPK活性化剤の影響を検出するために、肝臓のトリグリセリドに取り込まれる³Hの量について、予め経口投与した化合物の効果を、Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y, and T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974 Sep 19; 360(3): 275-88)により測定する。すなわち、-8時間に、マウス(db/+, Jackson Laboratory, Maine)にAMPK活性化剤を経口投与する。次いで、-1時間に、体重100gあたり、0.2mCiの³H水を含む0.15M NaCl 0.5mLをマウスに注射する。0時間に、頸椎脱臼によりマウスを犠牲にし、FAS分析のために肝臓を集める。FASについて肝臓を分析するために、4M KOH/50%エタノール溶液中、肝臓試料を90℃で5時間加熱する。次いで、肝臓のアルカリ性加水分解物をヘキサンで抽出し、10M H₂SO₄を用いてpH<2まで酸性にする。次いで、追加のヘキサンを用いて、酸性にした加水分解物から肝臓の脂肪酸を抽出し、温風の蒸気を用いて乾燥した後、シンチレーション液に再懸濁させ、ベータカウンタでカウントした。肝臓1グラムあたりの合成された脂肪酸量を、肝臓のトリグリセリドに取り込まれた³Hの量に基づいて計算する。AMPK活性化剤により処理したマウスにおいて合成される³H標識された脂肪酸の量は、コントロールマウスにおいて合

40

50

成される ^3H 標識された脂肪酸の量よりも顕著に少ない。

【0545】

生物学の実施例 3

マウスにおける AMPK 活性化剤を用いた治療についてのインビボ試験（グルコース耐性試験）：

DIO マウスを、AMPK 活性化プロテインキナーゼ活性化剤の有効量で同時に処理する。

材料及び方法：オスの C57BL/6NT マウス（Taconic、薬剤の投与開始時に 16～18 週齢）を用いる。マウスは、水及び高脂肪食 D12492（Research Diet Inc.）を自由に与えられる。1 週間の隔離及び順応期間に、マウスを、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $55 \pm 15\%$ 相対湿度及び 12 時間の明暗サイクル（7:00～19:00）に維持される動物飼育室内で飼育する。強制経口投与により、1 日に 2 回、午前 9 時及び午後 5 時に、動物に媒体（蒸留水中の 0.5% メチルセルロースを 5 mL/kg ）を投与する。9 日後、安定した体重が観察された。次の日（-1 日）、マウスを 4 時間絶食させ、尾から採決し、グルコース及びインシュリンレベルを測定する。血漿グルコース、インシュリンレベル及び体重に基づいて、動物をグループに分類する（ $n=8$ ）。化合物の投与を開始する前の 0 日時に、体重及びホッパー内の飼料を記録する。1 つのグループには媒体を経口投与するが、第二のグループには 30 mg/kg （ 5 mL/kg ）の本発明の AMPK 活性化プロテインキナーゼ活性化剤を、1 日に 2 回 12 日間、強制飼養する。体重及び食物摂取量を 1 日おきに測定する。5 日目に、動物を 4 時間絶食させ、朝の投与後に血漿グルコース及びインシュリンレベルを測定する。12 日目に、体重及び食物摂取量を測定し、動物は最後の朝の投与を与えられる。再度、マウスを 4 時間絶食させ、設定された時点（ $t=0$ 分）に血液を集め、次いで、デキストロースを経口的に投与する（ 2 g/kg ）。デキストロース投与の 20 及び 90 分後に、尾からの血液から血漿グルコース及びインシュリンを測定する。各処置についての薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を積分するために、 $t=0\sim 90$ 分からの血漿グルコース及びインシュリン偏位プロフィールを用いる。各処置についての阻害割合値は、D7012 と与えられた C57BL/6NT マウスに対して正規化した AUC データから作成する。本発明の好ましい化合物は、 $0.1\sim 100\text{ mg/kg}$ の範囲の経口投与後の経口グルコース耐性試験の間、12 日目のグルコース及び／又はインシュリンの AUC を顕著に低下させる。

【0546】

生物学の実施例 4

食餌性肥満症（DIO）マウスにおける短期的摂食試験：一般手順

これらの試験では成体の DIO マウスを用いる。飼育箱の条件（湿度及び温度の管理、24 時間のうち 12 時間の昼光）に少なくとも 2 日間馴化させた後、齧歯類のケージから餌（D12492（Research Diet Inc.））を撤去する。本発明の AMPK 活性化剤又は培地を、経口、腹腔内、皮下又は静脈内経路で投与した後、既知量の餌をケージに戻す。化合物の投与から餌に戻すまでの最適間隔は化合物の半減期に基づく。この半減期は化合物の脳内濃度が最大になる時間に基づく。残っている餌を定期的に数回測定する。測定から測定までの時間に摂取した餌の量を体重 1 グラムあたりの摂取グラムとして摂食量を計算し、AMPK 活性化剤の食欲抑制効果を賦形剤の効果と比較する。AMPK 活性化剤で処置したマウスの食物摂取量は、コントロールマウスの食物摂取量よりも顕著に減少する。

【0547】

生物学の実施例 5

餌性肥満症（DIO）マウスにおける長期的体重減少試験：一般手順

これらの試験には成体の DIO マウスを用いる。離乳時又は離乳直後から対照食餌よりも高い割合の脂肪及びショ糖を含有する食餌だけを与えることによってラット又はマウスを肥満させる。肥満症を誘発するために用いた食餌は、Research Diets D12451 食餌（45% 脂肪）である。齧歯類が対照食餌のラットよりも有意に体重が

増え体脂肪の割合が高くなるまでこれらの食餌を与えるが、この期間はしばしば9週間である。齧歯類に本発明のAMPK活性化剤又はそれらの媒体を、経口、腹腔内、皮下又は静脈内の経路で注射（1～4回／日）又は連続注入する。食物摂取量と体重とを毎日又は更に高頻度で測定する。測定から測定までの時間に摂取した餌の量を体重1グラムあたりの摂取グラムとして摂食量を計算し、本発明のAMPK活性化剤の食欲抑制及び体重減少効果を賦形剤の効果と比較する。AMPK活性化剤で処置したマウスの体重減少は、コントロールマウスの体重減少よりも顕著に大きい。

【0548】

本発明の特定の実施形態を参照しながら本発明について記述及び説明したが、当業者には本発明の精神及び範囲を逸脱しない限りにおいて、各種の変更、修正及び置換が可能であることは明らかであろう。例えば、前記で示した本発明の化合物における適応症に関して治療を受ける哺乳動物の応答性の変動の結果として、前記の本明細書に記載の特定の用量以外の有効な用量が適用可能となる場合がある。同様に、観察される具体的な薬理応答は、選択される特定の活性化化合物又は医薬担体の有無、ならびに使用される製剤の種類及び投与形態に応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動又は相違は、本発明の目的及び実施に従って意図されるものである。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によって定義され、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/26 C07D235/28 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12
C07D413/12 A61K31/4184 A61K31/4439 A61P3/10

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)

C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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.
A	CHARTON J ET AL: "Synthesis and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potent AMP-activated protein kinase activators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 13, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 4490-4518, XP025133350 ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2006-07-01] the whole document, in particular the compounds of tables 1, 3, 5 and 6 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt 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.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2010

Date of mailing of the international search report

19/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Matés Valdivielso, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057686

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VACCHER ET AL: "Preparative enantiomeric separation of potent AMP-activated protein kinase activator by HPLC on amylose-based chiral stationary phase" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 5, 12 February 2008 (2008-02-12), pages 920-928, XP022552163 ISSN: 0731-7085 the whole document	1-20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 407/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	C 0 7 D 407/04	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 31/366	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 31/397	
		A 6 1 K 31/4985	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, S
K, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, I
S, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE
, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (72)発明者 ブックサー, プレット, シー.
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
11119
- (72)発明者 ダン, カン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
11119
- (72)発明者 ギブソン, トニー, エス.
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
11119
- (72)発明者 チャン, ホンチャン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
11119
- (72)発明者 チュン, デ マイケル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
11119
- (72)発明者 バオ, ジャンミン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 チャン, ジンロン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 カシック, アンディー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ケケック, アーメット
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ラン, ピン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 リュウ, フアガン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 マカラ, ジョージ, エム.
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ロメロ, エフ. アンソニー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 セブハット, イヤッス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ウィルソン, デビッド
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ウォッカ, ダリウス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー

