

(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2013-503129

(P2013-503129A)

(43) 公表日 平成25年1月31日 (2013.1.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/34 (2006.01)	C O 7 D 207/34	4 C O 6 3
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 9
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 6
A61P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 251 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-526033 (P2012-526033)
 (86) (22) 出願日 平成22年8月24日 (2010. 8. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/062300
 (87) 国際公開番号 W02011/023677
 (87) 国際公開日 平成23年3月3日 (2011. 3. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/237, 107
 (32) 優先日 平成21年8月26日 (2009. 8. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

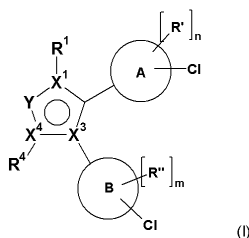
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

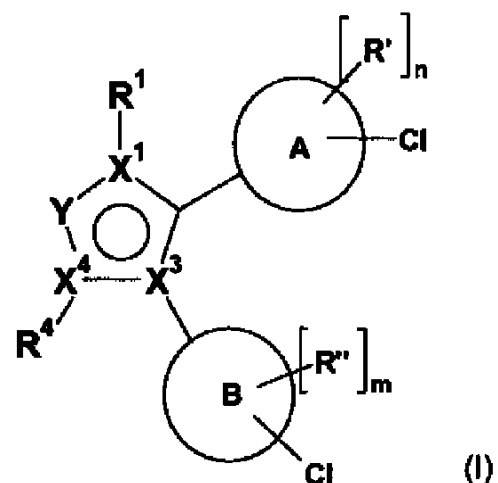
(54) 【発明の名称】 テトラ置換ヘテロアリアル化合物ならびにMDM2 および／またはMDM4モジュレーターとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)



〔式中、 X^1 、 X^3 および X^4 は、独立して、C または N であり、Y は、C-H、N-H または N であり、ここで X^1 、 X^3 、 X^4 および Y で示される窒素原子の総数は、1 または 2 であり；環 A および B は、独立して、フェニルまたはピリジルから選択され； R^1 、 R^4 、 R' 、 R'' 、n および m は、本明細書に定義の通りである。〕で示されるテトラ置換ヘテロアリアル化合物に関する。かかる化合物は、MDM2 および／またはMDM4、もしくはそれらの変異体の活性により仲介される状態または疾患の処置に有用である。

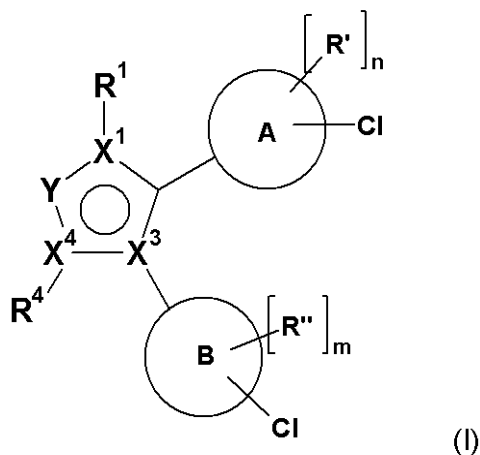


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、式（I）

【化 1】



10

〔式中、

20

X^1 、 X^3 および X^4 は、独立して、C または N であり；

Y は、C－H、N－H または N であり；

ここで、 X^1 、 X^3 、 X^4 および Y で表される窒素原子の総数は、1 または 2 であり；

環 A および B は、独立して、フェニルまたはピリジルから選択され、ここで、塩素置換基は、独立して、3 位または 4 位に存在し；

R^1 は、

シアノー

シアノ－メチル－

カルボキシ－ C_1 － C_2 －アルキル－

カルボキシル－

C_1 － C_7 －アルコキシ－カルボニル－

アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N－ヒドロキシル－アミノ－カルボニル－

N－ヒドロキシル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルコキシ－アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルコキシ－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－アミノ－ C_1 － C_2 －アルキル－

ヘテロシクリル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－

ホルミル－

ヒドロキシ－ C_1 － C_2 －アルキル－

ヘテロシクリル－カルボニル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホンイミドイル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホンイミドイル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホンイミドイル－

C_1 － C_7 －アルキル－スルホニル－

アミノ－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホキシイミノ－

30

40

50

$N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - アミノ -
 C_1-C_7 - アルコキシ - カルボニル - アミノ -
 $N-(C_1-C_7$ - アルコキシ - カルボニル) - $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 C_1-C_7 - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $N-(C_1-C_7$ - アルキル - カルボニル) - $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 アミノ - スルホニル -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - アミノ - スルホニル -
 ヒドラジノカルボニル -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - N' - C_1-C_7 - アルキル - ヒドラジノ - カルボ
 ニル -
 C_1-C_7 - アルキル - カルボニル - ヒドラジノ - カルボニル -
 C_1-C_7 - アルキル - カルボニル - $N-C_1-C_7$ - アルキル - N' - C_1-C_7 - ア
 ルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 ホスホニル -
 C_1-C_7 - アルキル - ホスホニル -
 ジ - C_1-C_7 - アルキル - ホスホニル -、
 (ここで、 C_1-C_7 - アルキル または C_1-C_7 - アルコキシ 基は、非置換であるか、
 または以下から選択される 1 - 4 個の置換基で置換される：
 アミノ -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - アミノ -
 N - アリール - アミノ -
 N - アリール - $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 ヘテロシクリル -
 ヘテロシクリル - カルボニル -
 C_3-C_{10} - シクロアルキル -
 ヒドロキシ -
 シアノ -
 ハロゲン -
 ハロ - C_1-C_7 - アルキル -
 C_1-C_7 - アルコキシ -
 C_1-C_7 - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $N-(C_1-C_7$ - アルキル - カルボニル) - $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ -
 C_1-C_7 - アルキル - カルボニル -
 ホルミル -
 アミノ - カルボニル -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - アミノ - カルボニル -
 アミノ - カルボニル - アミノ -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -
 N, N - ジ - C_1-C_7 - アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -
 アミノ - カルボニル - N' - (C_1-C_7 - アルキル) - アミノ -
 $N-C_1-C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - N' - (C_1-C_7 - アルキル) - ア
 ミノ -

10

20

30

40

50

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-N'-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-
カルボキシル-
 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル-
アリアル-

ここで、これらの置換基の一部としての C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシ基は、 C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよく；

ヘテロ環式基は、非置換であるか、または以下から選択される1-4個の置換基で置換される：

アミノ-

N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

ヘテロシクリル-

C_3-C_{10} -シクロアルキル-

シアノ-

ハロゲン-

ハロ- C_1-C_7 -アルキル-

C_1-C_7 -アルコキシ-

C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-

保護ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル-

C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-アミノ-

N-(C_1-C_7 -アルキル-カルボニル)-N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

アリアル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-

C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-

ホルミル-

アミノ-カルボニル-

N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

カルボキシル-

C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル-

C_1-C_7 -アルキル-

オキソ (O=)

チオノ (S=)

ここで、これらの置換基の一部としての C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシ基は、 C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよい。))

からなる群から選択され；

R^4 は、

置換 C_1 -アルキル-

C_2-C_7 -アルキル-

アリアル-

ヘテロアリアル-

ヘテロシクリル-

C_3-C_{10} -シクロアルキル-

アリアル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロアリアル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-

10

20

30

40

50

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

(ここで、置換基 R^4 は、非置換であるか、または以下から選択される 1 - 3 個の置換基で置換される：

ヒドロキシ -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル -

ハロゲン -

ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

ニトロ -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -

ホルミル -

$C_1 - C_7$ - アルキル -

アミノ -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

アミノ -

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

アミノ -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

ヒドラジノカルボニル - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{ヒドラジノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$

t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ -

ヘテロシクリル -

保護ヒドロキシ -

10

20

30

40

50

ここで、上記の通り、置換基 R^4 の一部としての $C_1 - C_7$ -アルキルまたは $C_1 - C_7$ -アルコキシ基は、非置換であるか、または以下から独立して選択される 1 - 4 個の基で置換される：

アミノー

$N - C_1 - C_7$ -アルキルーアミノー

N, N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキルーアミノー

N -アリールーアミノー

N -アリール- $N - C_1 - C_7$ -アルキルーアミノー

ヘテロシクリルー

ヘテロシクリルーカルボニルー

$C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルー

ヒドロキシー

シアノー

ハロゲンー

ハロ- $C_1 - C_7$ -アルキルー

$C_1 - C_7$ -アルコキシー

$C_1 - C_7$ -アルキルーカルボニルーアミノー

$N - (C_1 - C_7 -アルキル - カルボニル) - N - C_1 - C_7 -アルキル - アミノー$

$C_1 - C_7$ -アルキルーカルボニルー

ホルミルー

アミノーカルボニルー

$N - C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル -$

N, N -ジ- $C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル -$

アミノーカルボニルーアミノー

$N - C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -$

N, N -ジ- $C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -$

アミノーカルボニル- $N' - (C_1 - C_7 -アルキル) - アミノ -$

$N - C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル - N' - (C_1 - C_7 -アルキル) - アミノ -$

N, N -ジ- $C_1 - C_7 -アルキル - アミノ - カルボニル - N' - (C_1 - C_7 -アルキル) - アミノ -$

カルボキシルー

$C_1 - C_7$ -アルコキシーカルボニルー

アリールー

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ -アルキルおよび $C_1 - C_7$ -アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ -アルキルおよび $C_1 - C_7$ -アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよく、

上記の通り、置換基 R^4 の一部としてのヘテロシクリルは、非置換であるか、または以下から選択される 1 - 4 個の基で置換される：

アミノー

$N - C_1 - C_7$ -アルキルーアミノー

N, N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキルーアミノー

ヘテロシクリルー

$C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルー

シアノー

ハロゲンー

ハロ- $C_1 - C_7$ -アルキルー

$C_1 - C_7$ -アルコキシー

$C_1 - C_7$ -アルコキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルー

保護ヒドロキシ- $C_1 - C_7$ -アルキルー

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $\text{アリール} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} -$
 ホルミル -

アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$

10

カルボキシル -
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - \text{カルボニル} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$
 オキソ (O=)

チオノ (S=)

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキル および $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキル および $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通り、さらに置換されていてよい。)

からなる群から選択され；

R' および R'' は、

20

ヒドロキシ -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ -

ハロゲン -

ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

シアノ -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -

ホルミル -

$C_1 - C_7$ - アルキル -

アミノ - カルボニル -

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$

30

$N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$

ヘテロシクリル -

$N - (\text{ヒドロキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

$N - (\text{ヒドロキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

40

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -

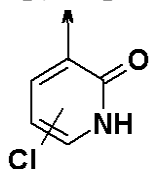
カルボキシル -

からなる群から独立して選択され；

A および B、または A もしくは B がピリジルであり、

さらに R' および R'' が、独立して、=O から選択され得るとき、基

【化 2】



を形成し、該基は、上記の通り、R'およびR''でさらに置換されていてよく；

ここで、上記の通り、R'またはR''上の置換基の一部としてのC₁－C₇－アルキルまたはC₁－C₇－アルコキシ基は、非置換であるか、または以下から独立して選択される1－4個の基で置換される：

アミノ－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

N，N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

N－アリール－アミノ－

N－アリール－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ヘテロシクリル－

ヘテロシクリル－カルボニル－

C₃－C₁₀－シクロアルキル－

ヒドロキシ－

シアノ－

ハロゲン－

ハロ－C₁－C₇－アルキル－

C₁－C₇－アルコキシ－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－アミノ－

N－(C₁－C₇－アルキル－カルボニル)－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－

ホルミル－

アミノ－カルボニル－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

N，N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

アミノ－カルボニル－アミノ－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－アミノ－

N，N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－アミノ－

アミノ－カルボニル－N'－(C₁－C₇－アルキル)－アミノ－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－N'－(C₁－C₇－アルキル)－アミノ－

N，N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－N'－(C₁－C₇－アルキル)－アミノ－

カルボキシル－

C₁－C₇－アルコキシ－カルボニル－

C₁－C₇－アルコキシ－カルボニル－アミノ－

アリール－

アリール－アミノ－カルボニル－（該アリールは、所望により本明細書に記載の通り置換されていてよい。）

C₃－C₁₀－シクロアルキル－アミノ－カルボニル－

ヘテロシクリル－アミノ－カルボニル－

ここで、これらの置換基の一部としてのC₁－C₇－アルキルおよびC₁－C₇－アルコキシ基は、C₁－C₇－アルキルおよびC₁－C₇－アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよく；

10

20

30

40

50

ここで、上記の通り、R' または R'' 上の置換基の一部としてのヘテロシクリルは、非置換であるか、または以下から独立して選択される 1 - 4 個の基で置換されていてよい：

アミノ-

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

ヘテロシクリル -

C₃ - C₁₀ - シクロアルキル -

シアノ -

ハロゲン -

ハロ - C₁ - C₇ - アルキル -

10

C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル -

保護ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル -

C₁ - C₇ - アルコキシ -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - アミノ -

N - (C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル) - N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

アリール - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル -

ホルミル -

20

アミノ - カルボニル -

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -

カルボキシル -

C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル -

オキソ (O =)

チオノ (S =)

ここで、これらの置換基の一部としての C₁ - C₇ - アルキルおよび C₁ - C₇ - アルコキシ基は、C₁ - C₇ - アルキルおよび C₁ - C₇ - アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよい；そして

30

n および m は、独立して、0 ないし 2 であり；

ここで、“アリール”は、環の部分に 6 - 20 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を意味し；

“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”は、N、O および S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む不飽和、飽和もしくは部分的飽和環または環系を意味し、ここで、N および S は、種々の酸化状態に酸化されていてもよく、縮合環、架橋環およびスピロ環が含まれ；

“シクロアルキル”は、3 - 12 個の炭素原子の飽和または部分的不飽和の単環式、二環式または三環式炭化水素基を意味し；

40

“保護ヒドロキシ”は、ヒドロキシ官能性を有するヒドロキシ保護基を意味し；

“ヘテロアリール”は、環（複数の環）中に可能な限り多くの共役二重結合を有する不飽和ヘテロシクリル環または環系を意味し；

アリールは、非置換であるか、または以下から独立して選択される 1 - 4 個の置換基で置換されていてよく、

C₁ - C₇ - アルキル -

ハロ - C₁ - C₇ - アルキル -

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル -

C₃ - C₁₀ - シクロアルキル -

ハロゲン -

50

ヒドロキシー

保護ヒドロキシー

$C_1 - C_7$ - アルコキシ

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - オキシ

アリール - カルボニル - オキシ

アリール - オキシ

ヘテロシクリル - オキシ

アミノ

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

チオ

$C_1 - C_7$ - アルキル - チオ

アリール - チオ

アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル

ニトロ

シアノ

カルボキシ

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル

ホルミル

アミノ - カルボニル

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル}$

N , N - ジ - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル}$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{スルフィニル}$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{スルホニル}$

アミノ - スルホニル

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{スルホニル}$

N , N - ジ - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{スルホニル}$

アリール

トリメチルシラニル - エトキシメチル

ヘテロシクリル；

ヘテロシクリル、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、またはアリールについて記載の置換基の群から選択される 1 - 4 個の置換基により置換され、また、オキソ (O =) およびチオノ (S =) から独立して選択される置換基で置換されていてもよい。]

で示される化合物。

【請求項 2】

式 (I) の化合物が、以下の式

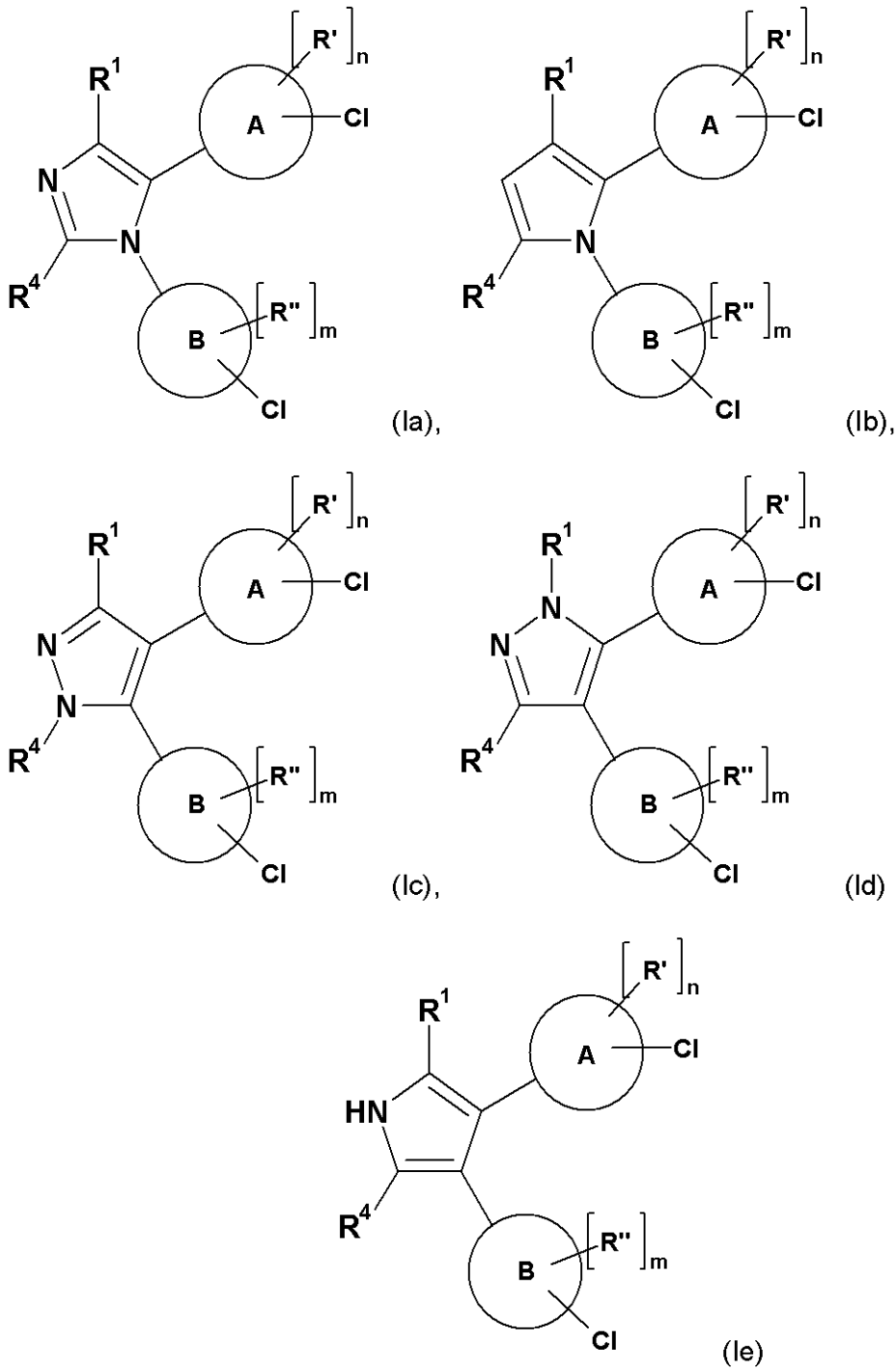
10

20

30

40

【化 3】



の化合物である、遊離形またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1記載の化合物。

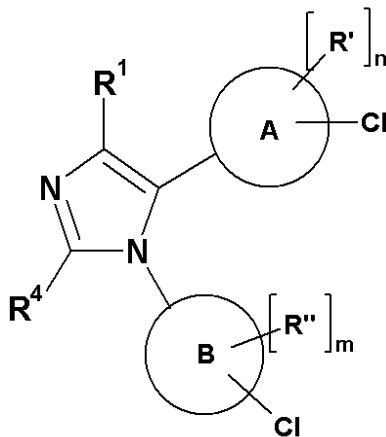
【請求項3】

環Aがフェニルであり、塩素置換基が3位にあり、環Bがフェニルであり、塩素置換基が3位にある、遊離形またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

式(I)の化合物が、式(Ia)：

【化 4】



10

の化合物である、遊離形またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項 1、2 または 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、

シアノー

カルボキシル

C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル

アミノ - カルボニル

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - N' - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

N - (ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - カルボニル

N - (シクロアルキル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - カルボニル

N - ヒドロキシ - アミノ - カルボニル

N - C₁ - C₇ - アルコキシ - アミノ - カルボニル

N - ベンジルオキシ - アミノ - カルボニル

ベンジルオキシカルボニル

ヘテロシクリル

ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキル

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル

シアノー - C₁ - C₇ - アルキル

カルボキシル - C₁ - C₇ - アルキル

C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル

ヘテロシクリル - カルボニル

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

N - (C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - スルホニル

S - C₁ - C₇ - アルキル - スルホニイミドイル

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル

50

C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 カルボキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 C₁ - C₇ - アルキル - スルホニル -
 アミノ -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -
 C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル - アミノ -
 C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 アミノ - スルホニル -

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - スルホニル -

C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - スルホニル -

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - スルホニル -

ヒドラジノ - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - ヒドラジノ - カルボニル -

ホスホニル -

C₁ - C₇ - アルキル - ホスホニル -、および

ジ - C₁ - C₇ - アルキル - ホスホニル -

からなる群から選択される、遊離形またはその互変異性体および／または N - オキシドお
 よび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項記載の化
 合物。

【請求項 6】

R⁴ が、

置換 C₁ - アルキル -

C₂ - C₇ - アルキル -

アリール -

ヘテロアリール -

ヘテロシクリル -

C₃ - C₁₀ - シクロアルキル -

アリール - C₁ - C₇ - アルキル -

ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキル -

C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - C₁ - C₇ - アルキル -

(非置換であるか、または以下から選択される 1 - 2 個の置換基で置換される：

ヒドロキシ -

C₁ - C₇ - アルコキシ -

ハロゲン -

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキル -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノカルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

アミノ - ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - フェニル -

ホルミル -

カルボキシ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ

ハロ - C₁ - C₇ - アルキル -

ニトロ -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル -

アミノ -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - ア
 ミノ -

アミノ - カルボニル - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

10

20

30

40

50

ヒドロキシ－アルキル－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－アミノ－

ヒドラジノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₃－C₁₀－シクロアルキル－C₁－C₇－アルキル－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ジ－C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₁－C₇－アルコキシ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ヒドロキシ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－

ベンジルオキシ－カルボニル－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

ヘテロシクリル－、および

保護ヒドロキシ－)

からなる群から選択される、遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R' および R'' が、独立して、

ヘテロシクリル－ヘテロシクリル－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

ヒドロキシ－

C₁－C₇－アルコキシ－

ハロゲン－

ハロ－C₁－C₇－アルキル－

シアノ－

C₁－C₇－アルキル－カルボニル－

ホルミル－

C₁－C₇－アルキル－

アミノ－カルボニル－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

N, N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

アミノ－C₁－C₇－アルキル－

ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－

N, N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－

ヘテロシクリル－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

ヘテロシクリル－ヘテロシクリル－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－アミノカルボニル

ヘテロシクリル－C₁－C₇－アルキル－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－

アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

N, N－ジ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

アミノ－C₁－C₇－アルキル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－

10

20

30

40

50

アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-

アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

10

20

30

40

50

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ジ-C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

カルボキシル-C₁-C₇-アルキル-

ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-

N-(ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-(C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-(ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル)-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-(C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル)-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルキル-カルボニル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-カルボニル-

C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-

カルボキシル-

ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル-シクロプロピル-アミノ-カルボニル-メチル、および

C₁-C₇-アルコキシ-カルボニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノカルボニル-アルキル-

からなる群から択される、遊離形またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

R' および／またはR" が、

水素、

クロロ、

フルオロ、

メトキシ

ヒドロキシ

アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、または

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

10

20

30

40

50

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヘテロシクリル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - 10
 -
 アリール - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アリール - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - 20
 N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ジ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - 30
 - アルキル -
 N - (ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N - ($C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N - (ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル) - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N - ($C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル) - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - シクロプロピル - アミノ - カルボニル - メチル -、
 および 40
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - アルキル -
 からなる群から選択される、遊離形またはその互変異性体および／または N - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

遊離形またはその互変異性体および／または N - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項 1 ないし 8 のいずれか一項記載の化合物ならびに少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体物質を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

対象における MDM 2 および／または MDM 4、もしくはそれらの変異体の活性により

仲介される障害または疾患の処置法であって、遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、治療的有效量の請求項1ないし8のいずれか一項記載の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)のいずれかの化合物を該対象に投与することを含む、方法。

【請求項11】

医薬としての使用のための、遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

対象におけるMDM2および／またはMDM4、もしくはそれらの変異体の活性により仲介される障害または疾患の処置のための医薬の製造における、遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし8のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項13】

増殖性疾患の処置における使用のための、遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

遊離形またはその互変異性体および／またはN－オキシドおよび／または薬学的に許容される塩の形態の、請求項1ないし8のいずれか一項記載の化合物と、別の薬理学的活性物質との組合せ剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

序

本発明は、p53またはその変異体とMDM2および／またはMDM4またはそれらの変異体それぞれとの相互作用を阻害可能な、とりわけ、MDM2および／またはMDM4またはそれらの変異体との結合を阻害可能なテトラ置換5員ヘテロアリアル化合物、かかる化合物の製造方法、かかる化合物を含む医薬品、（治療および／または予防を含む）処置、および／または以下に特記する関連する目的におけるそれらの化合物の使用ならびに使用方法に関する。p53は、TP53、p53、TP73、p73、TP63、TP73L、p63と称される全ての遺伝子および／またはそれにコードされるタンパク質を意味する。MDM2は、MDM2、Mdm2、HDM2、Hdm2と称される全ての遺伝子および／またはそれにコードされるタンパク質を意味する。MDM4は、MDM4、Mdm4、HDM4、Hdm4、MDMX、MdmX、HDMX、HdmXと称される全ての遺伝子および／またはそれにコードされるタンパク質を意味する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質p53は、細胞の完全性を制御するのを補助し、細胞応答の中でとりわけ、増殖の停止またはアポトーシス（制御された細胞死）を開始させることにより回復不可能な損傷を受けた細胞の増殖を阻止する、腫瘍抑制タンパク質として知られている。p53は、例えば、細胞周期およびアポトーシスを制御する多くの遺伝子を制御し得る転写因子であるという点でその効果を調節する。故に、p53は、重要な細胞周期阻害物質である。これらの活性は、p53腫瘍抑制因子の重要な負の調節因子であるMDM2により厳重に制御される。“MDM2”（元は、癌遺伝子“murine double minute 2”）は、遺伝子ならびにその遺伝子にコードされるタンパク質の両方を意味する。MDM2タンパク質は、p53腫瘍抑制因子のN末端トランス活性化領域（TAD）を認識して、ユビキチン依存性のp53の分解を仲介するE3ユビキチン・リガーゼとして、およびp53転写活性化の阻害剤として機能する。

【0003】

MDM2タンパク質をコードする元のマウス癌遺伝子は、元々、形質転換されたマウス細胞株からクローニングされた。このタンパク質のヒト相同体は、その後同定され、HDM2 (“human double minute 2”) と称されることもある。癌遺伝子としてMDM2の役割をさらに支持する、幾つかのヒト腫瘍および増殖性疾患タイプが、とりわけ、軟部組織肉腫、骨の癌、例えば骨肉腫、乳癌、膀胱癌、リ・フラウメニ症候群、脳腫瘍、横紋筋肉腫および副腎皮質癌などを含む、MDM2の増加レベルを有することが示されている。MDM2ファミリーに属する別のタンパク質は、MDM4であり、MDMXとしても知られている。

【0004】

故に、例えば、病変細胞における変異、多形または分子欠損による、MDM2 / p53比の調節異常が、多くの増殖性疾患で見出され得る。MDM2は、その記載された効果を考慮して、腫瘍抑制タンパク質p53の活性を阻害し得るため、細胞の無制御増殖を妨げるp53の腫瘍抑制活性の欠失および制御機序の阻害がもたらされる。結果として、無制御の増殖が起こり、腫瘍、白血病または他の増殖性疾患がもたらされる。

【0005】

故に、p53とMDM2、またはとりわけ、その発癌性変異体の相互作用を阻害し得て、故にp53が、無制御の腫瘍増殖に対するその有益な効果を働かせるのを可能とする、例えば、細胞周期を蓄積し、停止し、および／または病的細胞にアポトーシスを引き起こすことが可能となる、新規の薬剤の必要性がある。

【発明の概要】

【0006】

発明の概要

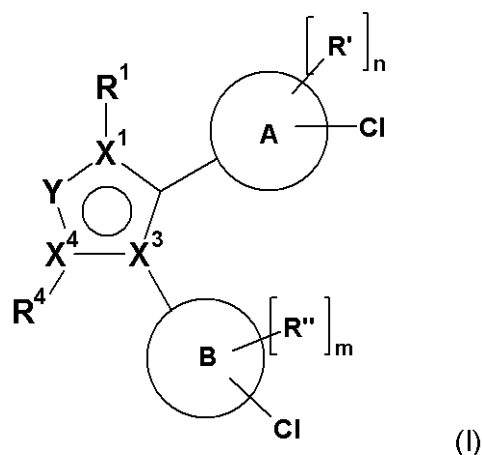
本発明において、5員の置換芳香族ヘテロ環の新規クラスが、MDM2 / p53相互作用（この用語は、本明細書中、MDM2 / p53相互作用および／またはMDM4 / p53相互作用を含み、特にHdm2 / p53相互作用および／またはHdm4 / p53相互作用を含む）の強力な阻害を示し、故に、対応する化合物が、増殖性疾患のような多くの障害の処置に有用である化合物の新規タイプを示すことを見出した。故に、本発明は、薬剤としてのこれらの化合物、ならびに上記および下記の他の発明態様に関する。

【0007】

発明の詳細な説明

第一の好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の形態の、式(I)

【化1】



[式中、

X¹、X³およびX⁴は、独立して、CまたはNであり；

Yは、C-H、N-HまたはNであり；

ここで、 X^1 、 X^3 、 X^4 およびYで表される窒素原子の総数は、1または2であり；

環AおよびBは、独立して、フェニルまたはピリジルから選択され、ここで、塩素置換基は、独立して、3位または4位に存在し；

【0008】

R^1 は、

シアノー

シアノ－メチル－

カルボキシ－ C_1 － C_2 －アルキル－

カルボキシル－

C_1 － C_7 －アルコキシ－カルボニル－

アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N－ヒドロキシル－アミノ－カルボニル－

N－ヒドロキシル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルコキシ－アミノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルコキシ－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－カルボニル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－アミノ－ C_1 － C_2 －アルキル－

ヘテロシクリル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－

ホルミル－

ヒドロキシ－ C_1 － C_2 －アルキル－

ヘテロシクリル－カルボニル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホニイミドイル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホニイミドイル－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホニイミドイル－

C_1 － C_7 －アルキル－スルホニル－

アミノ－

S－ C_1 － C_7 －アルキル－スルホキシイミノ－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－

C_1 － C_7 －アルコキシ－カルボニル－アミノ－

N－(C_1 － C_7 －アルコキシ－カルボニル)－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－アミノ－

N－(C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル)－N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－

アミノ－スルホニル－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－スルホニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－アミノ－スルホニル－

ヒドラジノカルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

N－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

N，N－ジ－ C_1 － C_7 －アルキル－N'－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－ヒドラジノ－カルボニル－

C_1 － C_7 －アルキル－カルボニル－N－ C_1 － C_7 －アルキル－N'－ C_1 － C_7 －アルキル－ヒドラジノ－カルボニル－

ホスホニル－

10

20

30

40

50

$C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -
 ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -、

【0009】

(ここで、 $C_1 - C_7$ - アルキルまたは $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、非置換であるか、または以下から選択される 1 - 4 個の置換基で置換される：

アミノ -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

N - アリール - アミノ -

N - アリール - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

10

ヘテロシクリル -

ヘテロシクリル - カルボニル -

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -

ヒドロキシ -

シアノ -

ハロゲン -

ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -

N - ($C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル) - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

20

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -

ホルミル -

アミノ - カルボニル -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -

アミノ - カルボニル - アミノ -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ -

アミノ - カルボニル - $N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ}$ -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ}$ -

30

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ}$ -

カルボキシル -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル -

アリール -

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよく；

【0010】

40

ヘテロ環式基は、非置換であるか、または以下から選択される 1 - 4 個の置換基で置換される：

アミノ -

$N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

ヘテロシクリル -

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -

シアノ -

ハロゲン -

ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

50

$C_1 - C_7$ - アルコキシ -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 保護ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 アリール - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} -$

ホルミル -

アミノ - カルボニル -

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$

$N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$

カルボキシル -

$C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - \text{カルボニル} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

オキソ (O=)

チオノ (S=)

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよい。) 20

からなる群から選択され；

【0011】

R^4 は、

置換 $C_1 - \text{アルキル} -$

$C_2 - C_7 - \text{アルキル} -$

アリール -

ヘテロアリール -

ヘテロシクリル -

$C_3 - C_{10} - \text{シクロアルキル} -$ 30

アリール - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

ヘテロアリール - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

ヘテロシクリル - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

$C_3 - C_{10} - \text{シクロアルキル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

(ここで、置換基 R^4 は、非置換であるか、または以下から選択される 1 - 3 個の置換基で置換される：

ヒドロキシ -

$C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - \text{カルボニル} -$

ハロゲン - 40

ハロ - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

ニトロ -

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} -$

ホルミル -

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$

アミノ -

$N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

$N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} -$

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$ 50

ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 $N-C_1-C_7$ -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 アミノ-
 $N-C_1-C_7$ -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボ
 ニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- 10
 アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- $N-C_1-C_7$ -アルキル- N' - C_1-C_7 -ア
 ルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヒドラジノカルボニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ
 -
 $N-C_1-C_7$ -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-- $N-($
 C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 - $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 $N-C_1-C_7$ -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-- $N-($ 20
 C_1-C_7 -アルキル)-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 - $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボ
 ニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 - $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- $N-C_1-C_7$ -アルキル- N' - C_1-C_7 -ア
 ルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-- $N-(C_1-C_7$ -アルキ
 ル)-アミノ- 30
 t e r t -ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ-
 ヘテロシクリル-
 保護ヒドロキシ-

【0012】

ここで、上記の通り、置換基 R^4 の一部としての C_1-C_7 -アルキルまたは C_1-C_7 -
 アルコキシ基は、非置換であるか、または以下から独立して選択される 1-4 個の基で
 置換される：

アミノ-
 $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-
 N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- 40
 N -アリール-アミノ-
 N -アリール- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-
 ヘテロシクリル-
 ヘテロシクリル-カルボニル-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル-
 ヒドロキシ-
 シアノ-
 ハロゲン-
 ハロ- C_1-C_7 -アルキル-
 C_1-C_7 -アルコキシ- 50

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} -$
 ホルミル -
 アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$
 アミノ - カルボニル - アミノ -
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} -$ 10
 アミノ - カルボニル - $N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ} -$
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{ア}$
 $\text{ミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - (C_1 - C_7 - \text{アルキ}$
 $\text{ル}) - \text{アミノ} -$
 カルボキシル -
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - \text{カルボニル} -$
 アリール -
 ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキル および $C_1 - C_7$ - アルコ
 キシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキル および $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通りさら
 に置換されていてよく、 20

【0013】

上記の通り、置換基 R^4 の一部としてのヘテロシクリルは、非置換であるか、または以下
 から選択される 1 - 4 個の基で置換される：

アミノ -
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 ヘテロシクリル -
 $C_3 - C_{10} - \text{シクロアルキル} -$
 シアノ - 30
 ハロゲン -
 $\text{ハロ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$
 保護ヒドロキシ - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} -$
 $N - (C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$
 アリール - $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} -$ 40
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} -$
 ホルミル -
 アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$
 $N, N - \text{ジ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} -$
 カルボキシル -
 $C_1 - C_7 - \text{アルコキシ} - \text{カルボニル} -$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} -$
 オキソ ($O =$)
 チオノ ($S =$) 50

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通り、さらに置換されていてよい。)

からなる群から選択され；

【0014】

R' および R'' は、

ヒドロキシ-

$C_1 - C_7$ - アルコキシ-

ハロゲン-

ハロ- $C_1 - C_7$ - アルキル-

シアノ-

$C_1 - C_7$ - アルキル-カルボニル-

ホルミル-

$C_1 - C_7$ - アルキル-

アミノ-カルボニル-

$N - C_1 - C_7$ - アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N -ジ- $C_1 - C_7$ - アルキル-アミノ-カルボニル-

ヘテロシクリル-

$N - (\text{ヒドロキシ-}C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ-カルボニル-}C_1 - C_7 - \text{アルキル-}$

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルコキシ-}C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - \text{アミノ-カルボニル-}C_1 - C_7 - \text{アルキル-}$

$N - (\text{ヒドロキシ-}C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル-アミノ-カルボニル-}C_1 - C_7 - \text{アルキル-}$

$N - (C_1 - C_7 - \text{アルコキシ-}C_1 - C_7 - \text{アルキル}) - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル-アミノ-カルボニル-}C_1 - C_7 - \text{アルキル-}$

$C_1 - C_7$ - アルコキシ-カルボニル-

$C_1 - C_7$ - アルキル-カルボニル-アミノ-

カルボキシル-

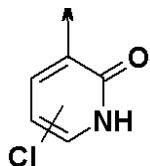
からなる群から独立して選択され；

【0015】

A および B、または A もしくは B がピリジルであり、

さらに R' および R'' が、独立して、=O から選択され得るとき、基

【化2】



を形成し、該基は、上記の通り、 R' および R'' でさらに置換されていてよく；

ここで、上記の通り、 R' または R'' 上の置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキルまたは $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、非置換であるか、または以下から独立して選択される 1-4 個の基で置換される：

アミノ-

$N - C_1 - C_7$ - アルキル-アミノ-

N, N -ジ- $C_1 - C_7$ - アルキル-アミノ-

N -アリール-アミノ-

N -アリール- $N - C_1 - C_7$ - アルキル-アミノ-

ヘテロシクリル-

ヘテロシクリル-カルボニル-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル-
 ヒドロキシ-

シアノー

ハロゲン-

ハロ- C_1-C_7 -アルキル-

C_1-C_7 -アルコキシ-

C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-アミノ-

$N-(C_1-C_7\text{-アルキル-カルボニル})-N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}$

$C_1-C_7\text{-アルキル-カルボニル-}$

ホルミル-

アミノ-カルボニル-

$N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-}$

$N, N\text{-ジ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-}$

アミノ-カルボニル-アミノ-

$N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ-}$

$N, N\text{-ジ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ-}$

アミノ-カルボニル- $N'-(C_1-C_7\text{-アルキル})\text{-アミノ-}$

$N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-}N'-(C_1-C_7\text{-アルキル})\text{-アミノ-}$

$N, N\text{-ジ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-カルボニル-}N'-(C_1-C_7\text{-アルキル})\text{-アミノ-}$

カルボキシル-

$C_1-C_7\text{-アルコキシ-カルボニル-}$

$C_1-C_7\text{-アルコキシ-カルボニル-アミノ-}$

アリール-

アリール-アミノ-カルボニル- (該アリールは、所望により本明細書に記載の通り置換されていてよい。)、

C_3-C_{10} -シクロアルキル-アミノ-カルボニル-

ヘテロシクリル-アミノ-カルボニル-

ここで、これらの置換基の一部としての C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシ基は、 C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよく;

【0016】

ここで、上記の通り、 R' または R'' 上の置換基の一部としてのヘテロシクリルは、非置換であるか、または以下から独立して選択される1-4個の基で置換されていてよい:

アミノ-

$N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}$

$N, N\text{-ジ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}$

ヘテロシクリル-

C_3-C_{10} -シクロアルキル-

シアノー

ハロゲン-

ハロ- C_1-C_7 -アルキル-

$C_1-C_7\text{-アルコキシ-}C_1-C_7\text{-アルキル-}$

保護ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル-

$C_1-C_7\text{-アルコキシ-}$

$C_1-C_7\text{-アルキル-カルボニル-アミノ-}$

$N-(C_1-C_7\text{-アルキル-カルボニル})-N-C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}$

$N, N\text{-ジ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}C_1-C_7\text{-アルキル-アミノ-}$

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -
 ホルミル -
 アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 カルボキシル -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル -
 オキソ (O=)
 チオノ (S=)

10

ここで、これらの置換基の一部としての $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシについて上記の通りさらに置換されていてよい；そして

n および m は、独立して、0 ないし 2 である。]

の化合物であって、1 ないし 2 個の窒素原子を含む、ヘテロアリール化合物に関する。

【0017】

式 (I) の化合物または式 (I) の化合物類が記載されるとき、これは、かかる化合物の N - オキシド、その互変異性体、および／または（好ましくは、薬学的に許容される）塩を含むこともさらに意図される。

20

【0018】

本明細書の解釈を目的として、以下の定義を用いてよく、好適なときは、単数形で用いる用語はまた、複数も包含し、その逆もある。

【0019】

本明細書で用いる用語“アルキル”は、20 個までの炭素原子を有する、単一または複数の分枝または直鎖炭化水素部分を含む、完全飽和分枝基を意味する。他に特に記載がない限り、アルキルは、1 ないし 16 個の炭素原子、1 ないし 10 個の炭素原子、1 ないし 7 個の炭素原子、または 1 ないし 4 個の炭素原子を有する炭化水素部分を意味する。アルキルの代表例には、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、 sec - ブチル、イソブチル、 $tert$ - ブチル、 n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルペンチル、 n - ヘプチル、 n - オクチル、 n - ノニル、 n - デシルなどが含まれるが、これらに限定されない。典型的に、アルキル基は、1 - 7 個、より好ましくは、1 - 4 個の炭素を有する。

30

【0020】

本明細書で用いる用語“ハロアルキル”は、本明細書に記載の 1 個またはそれ以上のハロ基により置換される、本明細書に記載のアルキルを意味する。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキルまたはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、アルキル基である 1 個のヨウ素、臭素、塩素またはフッ素を有してよい。ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基は、アルキル基である、2 個もしくはそれ以上の同一ハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有してよい。典型的に、ポリハロアルキルは、12 個まで、10 個まで、8 個まで、6 個まで、4 個まで、3 個まで、または 2 個までのハロ基を含む。ハロアルキルの非限定例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルを含む。ペルハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置換されたアルキルを意味する。

40

50

【0021】

本明細書で用いる用語“アルキレン”は、1ないし20個の炭素原子を有する、上記の二価アルキル基を意味する。それは、1ないし20個の炭素原子を含み、他に特記されない限り、アルキレンは、1ないし16個の炭素原子、1ないし10個の炭素原子、1ないし7個の炭素原子、または1ないし4個の炭素原子を有する基を意味する。アルキレンの代表例は、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、*sec*-ブチレン、イソブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、*n*-ヘキシレン、3-メチルヘキシレン、2, 2-ジメチルペンチレン、2, 3-ジメチルペンチレン、*n*-ヘプチレン、*n*-オクチレン、*n*-ノニレン、*n*-デシレンなどを含むが、これらに限定されない。

10

【0022】

本明細書で用いる用語“アルコキシ”は、アルキル-*O*-を意味し、ここで、アルキルは、上記に定義の通りである。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含むが、これらに限定されない。典型的に、アルコキシ基は、1-7個、より好ましくは1-4個の炭素を有する。

【0023】

用語“アリール”は、環部分に6-20個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を意味する。典型的に、アリールは、6-20個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式アリールである。

20

【0024】

さらに、本明細書で用いる用語“アリール”は、単一の芳香環、または互いに縮合する複数の芳香環であり得る、芳香族性置換基を意味する。非限定例には、フェニルまたはナフチルが含まれる。アリールは、非置換であるか、または以下からなる群から選択される1-4個の置換基で置換され得る：

$C_1 - C_7$ -アルキル-

ハロ- $C_1 - C_7$ -アルキル-

ヒドロキシ- $C_1 - C_7$ -アルキル-

$C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-

ハロゲン-

ヒドロキシ-

保護ヒドロキシ-

$C_1 - C_7$ -アルコキシ-

$C_1 - C_7$ -アルコキシ-カルボニル-

$C_1 - C_7$ -アルキル-カルボニル-オキシ-

アリール-カルボニル-オキシ-

アリール-オキシ-

ヘテロシクリル-オキシ-

アミノ-

$N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

$N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

$N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ

N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ

N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ

$C_1 - C_7$ -アルコキシ- $N - C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

$C_1 - C_7$ -アルコキシ- N , N -ジ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

アリール- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-

チオ-

30

40

50

C₁ - C₇ - アルキル - チオ -
 アリール - チオ -
 アリール - C₁ - C₇ - アルキル -
 ニトロ -
 シアノ -

カルボキシ -

C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル -

ホルミル -

アミノ - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル - アミノ -

N - (C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル) - N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ -

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -

C₁ - C₇ - アルキル - スルフィニル -

C₁ - C₇ - アルキル - スルホニル -

アミノ - スルホニル -

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - スルホニル -

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - スルホニル -

アリール -

トリメチルシラニル - エトキシメチル

ヘテロシクリル -。

【0025】

一態様において、アリール置換基が C₁ - C₇ - アルキルであるとき、または C₁ - C₇ - アルキルを含むとき、該アルキルは、好ましくは C₁ - C₄ - アルキルであり、別の態様では C₁ - C₂ - アルキルである。

【0026】

本明細書で用いる用語“アリール”は、好ましくは非置換フェニルまたは置換フェニルを意味し、ここで置換フェニルの置換基は、上記の“アリール”に定義の通りである。

【0027】

本明細書で用いる用語“ヘテロシクリル”、“ヘテロ環式”または“ヘテロシクロ”は、不飽和（環（複数の環）中に可能な限り多くの共役二重結合を有し、ヘテロアリールとも称される）、飽和（飽和ヘテロシクリルとも称される）もしくは部分的飽和環または環系を意味し、例えば、4 -、5 -、6 - または 7 員の単環式環系、7 -、8 -、9 -、10 -、11 - または 12 員の環式環系、または 10 -、11 -、12 -、13 -、14 - または 15 員の三環式環系であり、N、O および S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、ここで N および S は、所望により種々の酸化状態に酸化されていてもよい。ヘテロ環式基は、ヘテロ原子または炭素原子に結合してよい。ヘテロシクリルは、縮合または架橋環ならびにスピロ環式環を含み得る。

【0028】

ヘテロ環の例は、オキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1, 2 - オキサチオールアニル、チエニル、フラニル、テトラヒドロフリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H - ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドーリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、とりわけ 1, 4 - ジアゼパニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル

10

20

30

40

50

、4H-キノリジニル、イソキノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、イソベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル (=キノキサリニル)、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、ベンゾ [1, 3] ジオキソ 1-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニ-6-イル、チオクロメニルおよびイソチオクロメニルを含む；それらは、それぞれ非置換であるか、または“アリール”について記載の置換基群および／またはオキソ (O=) またはチオノ (S=) から選択される 1-4 個の置換基で置換されているよい。

10

【0029】

R¹ について、用語“ヘテロシクリル”は、好ましくは、5 員の単環式不飽和または部分的飽和環系を意味する。例は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルを含むが、これらに限定されない。R¹ の置換基中の基について、用語“ヘテロシクリル”は、好ましくは、5 ないし 6 員の単環式飽和または部分的飽和環系を意味する。例は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルを含むが、これらに限定されない。

【0030】

R⁴ について、用語“ヘテロシクリル” (“ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル”のそれも含む) は、好ましくは、5 ないし 6 員の単環式飽和または部分的飽和環系を意味する。例は、ピロリニル、ピペリジニルを含むが、これに限定されない。R⁴ について、用語“ヘテロアリール” (“ヘテロアリール-C₁-C₇-アルキル”のそれも含む) は、好ましくは、5 ないし 12 員のモノ-または二環式不飽和環系を意味する。例は、ピリジル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、インドリルを含むが、これに限定されない。R⁴ の置換基中の基について、用語“ヘテロシクリル”は、好ましくは、5 ないし 6 員の単環式不飽和または部分的飽和環系を意味する。例は、オキサジアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ピリジルを含むが、これに限定されない。

20

【0031】

R' および R'' について、用語“ヘテロシクリル”は、好ましくは、5 員の単環式不飽和環系を意味する。例は、オキサトリアゾリルを含むが、これに限定されない。R' および R'' の置換基中の基について、用語“ヘテロシクリル”は、好ましくは、5 ないし 6 員の単環式飽和、不飽和または部分的飽和環系を意味する。例は、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジルを含むが、これに限定されない。

30

【0032】

本明細書で用いる用語“シクロアルキル”は、3-12 個の炭素原子の、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式または三環式炭化水素基を意味する。他に特に記載がない限り、シクロアルキルは、3 ないし 10 個の環炭素原子または 3 ないし 7 個の環炭素原子を有する環式炭化水素基を意味し、それらは、それぞれ非置換であるか、または“アリール”について記載の置換基の群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれ以上の置換基で置換される。単環式炭化水素基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルを含むが、これに限定されない。二環式炭化水素基の例は、ボロニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプテニル、6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチルを含む。三環式炭化水素基の例は、アダマンチルを含む。

40

【0033】

50

本明細書で用いる用語“シクロアルキル”は、好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチルまたはシクロヘキシルを意味する。

本明細書で用いる用語“オキシ”は、 $-O-$ 結合基を意味する

本明細書で用いる用語“カルボキシ”または“カルボキシル”は、 $-COOH$ である。

【0034】

本明細書で用いる、全ての置換基は、それらが構成される官能基（基）の順を示す方法で記載される。官能基は、上記に定義の通りである。それらの結合点は、好適なとき、ハイフン（ $-$ ）または等号（ $=$ ）で示される。

【0035】

本明細書で用いる用語“保護ヒドロキシ”は、ヒドロキシ官能性を有する“保護基”を意味する。本明細書の範囲内で、他に特に記載がなければ、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の構成要素ではない容易に除去可能な基のみが、“保護基”として示される；例えば、保護基は、他に特に記載がなければ、式（I）の化合物の一部であり得る。そのような保護基による官能基の保護、保護基自体およびそれらの切断反応は、例えば、J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999, “The Peptides”; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosaeuren, Peptide, Proteine” (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, および Jochem Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974のような標準的な参考文献に記載される。保護基の特徴は、例えば、加溶媒分解、還元、光分解により（すなわち、望まれない二次反応が生じることなく）、あるいは生理的条件下（例えば、酵素的切断により）、容易に除去され得ることである。

【0036】

用語“および／またはそのN-オキシド、互変異性体および／または（好ましくは、薬学的に許容される）塩”は、とりわけ、式（I）の化合物が、そのN-オキシドとして、もしくはそれとの混合物として、互変異性体（例えば、ケト-エノール、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸またはエナミン-イミン互変異性による）として、またはその互変異性体との混合物（例えば、生じた等価な反応物）として、または式（I）の化合物の塩として、および／またはこれらの形態の何れかもしくは2個またはそれ以上のかかる形態の混合物として、存在し得ることを意味する。

【0037】

本発明の種々の態様は、本明細書に記載される。それぞれの態様に記載される特徴が、他に記載される特徴と組み合わせてさらなる態様を提供し得ることが理解され得る。

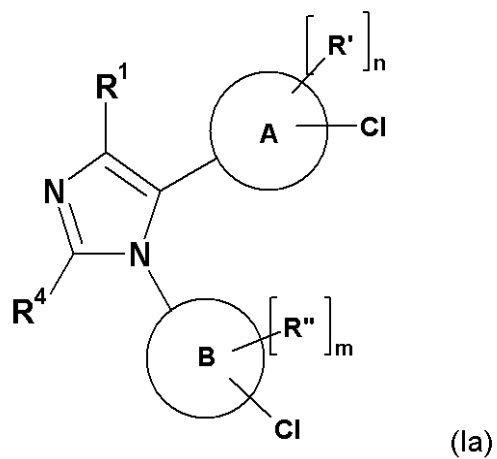
【0038】

好ましい態様において、本発明は、 X^1 、 X^3 、 X^4 および Y で示される窒素原子の総数が2である式（I）の化合物を提供する。

【0039】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の、式（Ia）

【化 3】



10

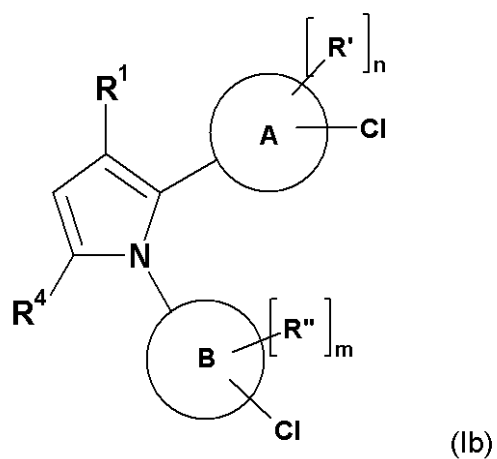
で示される式 (I) の化合物を提供する。

【0040】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の、式 (I b)

20

【化 4】



30

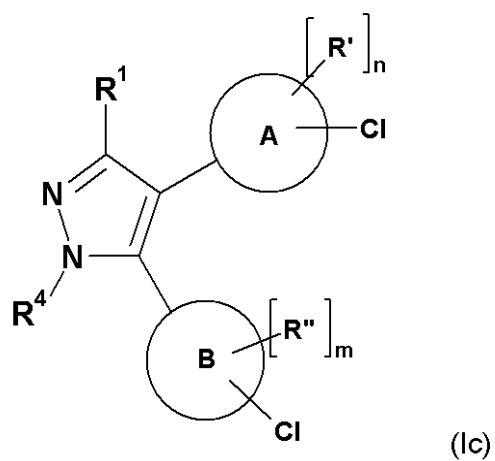
で示される式 (I) の化合物を提供する。

【0041】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の、式 (I c)

40

【化 5】



10

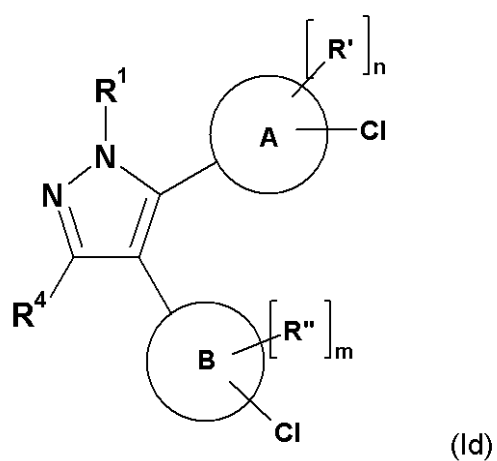
で示される式 (I) の化合物を提供する。

【0042】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の、式 (I d)

20

【化 6】



30

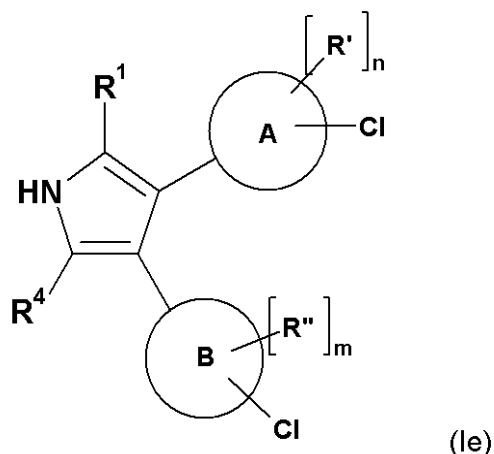
で示される式 (I) の化合物を提供する。

【0043】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の、式 (I e)

40

【化 7】



10

で示される式 (I) の化合物を提供する。

【0044】

一態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環AおよびBの両方がフェニルであり、ここで塩素置換基が、独立して、3または4位にある化合物を提供する。

20

【0045】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環Aがピリジルであり、環Bがフェニルであり、ここで塩素置換基が、独立して、3または4位にある化合物を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環Aがフェニルであり、環Bがピリジルであり、ここで塩素置換基が、独立して、3または4位にある化合物を提供する。

30

【0047】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環Aがフェニルであり、ここで塩素置換基が3位にあり、環Bがフェニルであり、ここで塩素置換基が4位にある化合物を提供する。

【0048】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環Aがフェニルであり、ここで塩素置換基が4位にあり、環Bがフェニルであり、ここで塩素置換基が3位にある化合物を提供する。

40

【0049】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環Aがフェニルであり、ここで塩素置換基が3位にあり、環Bがフェニルであり、ここで塩素置換基が3位にある化合物を提供する。

【0050】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、環AおよびBの両方がピリジルであり、ここで塩素置換基が、独立して

50

、3または4位にある化合物を提供する。

【0051】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、環Aが、表1のR²で示される基から選択される化合物を提供する。

【0052】

別の好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、環Bが、表1のR³で示される基から選択される化合物を提供する。

10

【0053】

一態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、式中、R¹が、以下の基から選択される化合物を提供する：

シアノー

カルボキシルー

C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニルー

アミノ - カルボニルー

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

20

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - N' - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - N' - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - N' - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

30

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル - N' - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N - (ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - カルボニルー

N - (シクロアルキル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - カルボニルー

N - ヒドロキシル - アミノ - カルボニルー

N - ヒドロキシル - N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

N - C₁ - C₇ - アルコキシ - アミノ - カルボニルー

N - C₁ - C₇ - アルコキシ - N - C₁ - C₇ - アルキル - アミノ - カルボニルー

40

N - ベンジルオキシ - アミノ - カルボニルー

ヘテロシクリルー

ヘテロシクリル - C₁ - C₇ - アルキルー

ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキルー

C₁ - C₇ - アルキル - カルボニルー

ホルミルー

シアノー - C₁ - C₇ - アルキルー

カルボキシル - C₁ - C₇ - アルキルー

C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキルー

ヘテロシクリル - カルボニルー

50

[illegible]

- $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 アミノ - スルホニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル - 10
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 スルホニル -
 ヒドラジノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_7$ - アルキル - ヒドラジノ - カルボ
 ニル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - ヒドラジノ - カルボニル - 20
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - $N - C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_7$ - ア
 ルキル - ヒドラジノ - カルボニル -
 ホスホニル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -
 ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -
 ベンジルオキシカルボニル
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -、および
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -。
【0054】
 別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN 30
 - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の
 化合物であって、式中、 R^1 が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：
 シアノ -
 カルボキシル -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル -
 アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニ
 ル - 40
 N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_7$ -
 アルキル - アミノ - カルボニル -
 $N -$ (ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - カルボニル -
 $N -$ (シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - カルボニル -
 N - ヒドロキシル - アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_7$ - アルコキシ - アミノ - カルボニル -
 N - ベンジルオキシ - アミノ - カルボニル -
 ベンジルオキシカルボニル
 ヘテロシクリル -
 ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - 50

ヒドロキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
ヒドロキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-	
シアノ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
カルボキシル-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
ヘテロシクリル-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-アミノ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
ヒドロキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	10
N-(C ₁ -C ₇ -アルコキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル)-アミノ-スルホニル-	
S-C ₁ -C ₇ -アルキル-スルホニミドイル-	
N, N-ジ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-カルボニル-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	
カルボキシル-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-スルホニル-	
アミノ-	
N, N-ジ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-カルボニル-アミノ-	20
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-アミノ-	
アミノ-スルホニル-	
N-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-スルホニル-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-スルホニル-	
ヒドロキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-スルホニル-	
ヒドラジノ-カルボニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-ヒドラジノ-カルボニル-	
ホスホニル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-ホスホニル-	
ジ-C ₁ -C ₇ -アルキル-ホスホニル。	30

【0055】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、式中、R¹が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

シアノ-	
カルボキシル-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-カルボニル-	
アミノ-カルボニル-	
N-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	
N, N-ジ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-カルボニル-	40
ヘテロシクリル-	
ヘテロシクリル-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
ヒドロキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
C ₁ -C ₇ -アルキル-カルボニル-	
シアノ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
カルボキシル-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
C ₁ -C ₇ -アルコキシ-C ₁ -C ₇ -アルキル-	
ヘテロシクリル-カルボニル-	
アミノ-	
N, N-ジ-C ₁ -C ₇ -アルキル-アミノ-	50

$C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 ホスホニル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -
 $ジ - C_1 - C_7$ - アルキル - ホスホニル -
 ベンジルオキシカルボニル
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -、および
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - スルホニル -。

【0056】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN
 - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の
 化合物であって、式中、 R^1 が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

シアノ -
 カルボキシル -
 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - カルボニル -
 アミノ - カルボニル -
 $N - C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 $N, N - ジ - C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 $N, N - ジ - C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 $N, N - ジ - C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - $N' - C_1 - C_3$
 - アルキル - アミノ - カルボニル -
 $N - (ヘテロシクリル - C_1 - C_3 - アルキル) - アミノ - カルボニル -$
 $N - (シクロアルキル - C_1 - C_3 - アルキル) - アミノ - カルボニル -$
 $N - ヒドロキシル - アミノ - カルボニル -$
 $N - C_1 - C_4$ - アルコキシ - アミノ - カルボニル -
 $N - ベンジルオキシ - アミノ - カルボニル -$
 ベンジルオキシカルボニル
 ヘテロシクリル -
 $ヘテロシクリル - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $ヒドロキシ - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $ヒドロキシ - C_1 - C_3 - アルキル - カルボニル -$
 $C_1 - C_3 - アルキル - カルボニル -$
 $シアノ - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $カルボキシル - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $C_1 - C_3 - アルコキシ - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $ヘテロシクリル - カルボニル -$
 $C_1 - C_3 - アルキル - カルボニル - アミノ - C_1 - C_3 - アルキル -$
 $ヒドロキシ - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - カルボニル -$
 $C_1 - C_3 - アルキル - カルボニル - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - カルボニル -$
 $N - (C_1 - C_3 - アルコキシ - C_1 - C_3 - アルキル) - アミノ - スルホニル -$
 $S - C_1 - C_3 - アルキル - スルホンイミドイル -$
 $N, N - ジ - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - カルボニル - C_1 - C_3 -$
 $アルキル - アミノ - カルボニル -$
 $C_1 - C_3 - アルコキシ - カルボニル - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - カルボニル -$
 $カルボキシル - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ - カルボニル -$
 $C_1 - C_3 - アルキル - スルホニル -$
 アミノ -
 $N, N - ジ - C_1 - C_3 - アルキル - アミノ -$
 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - カルボニル - アミノ -

$C_1 - C_4$ - アルキル - カルボニル - アミノ -
 アミノ - スルホニル -
 $N - C_1 - C_4$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 ヒドロキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ - スルホニル -
 ヒドラジノ - カルボニル -
 $C_1 - C_3$ - アルキル - カルボニル - ヒドラジノ - カルボニル -
 ホスホニル -
 $C_1 - C_3$ - アルキル - ホスホニル -
 $ジ - C_1 - C_3$ - アルキル - ホスホニル -。

10

【0057】

好ましい態様において、 R^1 がヘテロシクリルであるとき、該ヘテロ環は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾロニル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリルまたはジヒドロトリアゾールチオニルであり、該ヘテロシクリルは、所望により、メチル、エチル、アミノおよびメチルアミノから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく、ヘテロシクリル基がピラゾリルまたはオキサジアゾリルであるとき、該ヘテロシクリルは、所望により、 $N - C_1 - C_3$ - アルキルアミノ - カルボニル、 $C_1 - C_3$ - アルキル - カルボニル、カルボキシ、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノ、トリメチルシリル - エトキシ - メチルまたはベンジルアミノで置換されていてよい。

20

【0058】

別の好ましい態様において、 R^1 はアミノオキサジアゾリルである。

【0059】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／または N - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、式中、 R^1 が、表1に示す基から選択される化合物を提供する。

【0060】

一態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／または N - オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、式中、 R^4 が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

30

置換 C_1 - アルキル -
 $C_2 - C_7$ - アルキル -
 アリール -
 ヘテロアリール -
 ヘテロシクリル -
 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -
 アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヘテロアリール - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

40

(非置換であるか、または以下から選択される1-3個の置換基で置換される：

ヒドロキシ -
 $C_1 - C_7$ - アルコキシ -
 ハロゲン -
 ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル -
 N , N - $ジ - C_1 - C_7$ - アルキル - アミノカルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 アミノ - ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - フェニル -
 ホルミル -
 カルボキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

50

[illegible]

- N, N -ジ- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-ヒドラジノ-カルボ
 ニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 - $N-(C_1-C_7$ -アルキル)-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- $N-C_1-C_7$ -アルキル- N' - C_1-C_7 -ア
 ルキル-ヒドラジノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-(C_1-C_7$ -アルキル
)-アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニ
 ル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- 10
 アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニ
 ル- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-
 ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-ア
 ミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C 20
 $_7$ -アルキル-アミノ-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-ア
 ミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C
 $_7$ -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミ
 ノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミ
 ノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 30
 -アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7
 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキ
 ル-アミノ-
 ヒドロキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヒドロキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル- $N-C_1-C_7$ -アルキル 40
 -アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル- N' - C_1-C_7
 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -
 アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- $N-C_1-C_7$ -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -
 アルキル- N' - C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル- $N''-C$ 50

$1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C$
 $1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C$
 $1 - C_7 - \text{アルキル} - N'' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} - C_1$
 $- C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - \text{アミノ} - C_1$
 $- C_7 - \text{アルキル} - N'' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - C_1 -$ 10
 $C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル} - N' - C_1 -$
 $C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - N'' - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$
 $-$

ベンジルオキシカルボニル

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ} - \text{カルボニル}$

ヘテロシクリル

保護ヒドロキシ)。

【0061】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN 20
 -オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の
 化合物であって、式中、 R^4 が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

置換 $C_1 - \text{アルキル}$

$C_2 - C_7 - \text{アルキル}$

アリール

ヘテロアリール

ヘテロシクリル

$C_3 - C_{10} - \text{シクロアルキル}$

アリール $- C_1 - C_7 - \text{アルキル}$

ヘテロシクリル $- C_1 - C_7 - \text{アルキル}$ 30

$C_3 - C_{10} - \text{シクロアルキル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル}$

(非置換であるか、または以下から選択される1-2個の置換基で置換される：

ヒドロキシ

$C_1 - C_7 - \text{アルコキシ}$

ハロゲン

ヒドロキシ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル}$

N, N-ジ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノカルボニル} - C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$

-

アミノヘテロシクリル $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノフェニル}$

ホルミル

カルボキシ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$

ハロ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル}$

ニトロ

$C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{カルボニル}$

ホルミル

$C_1 - C_7 - \text{アルキル}$

アミノ

N $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$

N, N-ジ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$

アミノ $- C_1 - C_7 - \text{アルキル} - \text{アミノ}$ 50

50

$C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - N'' - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -
 ベンジルオキシ - カルボニル -
 $C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル -
 ヘテロシクリル -
 保護ヒドロキシ -) 。

【0062】

10

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、式中、R⁴が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

置換 C_1 - アルキル -

$C_2 - C_7$ - アルキル -

アリール -

ヘテロアリール -

ヘテロシクリル -

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -

アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル -

20

ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル -

(非置換であるか、または以下から選択される1-2個の置換基で置換される：

ヒドロキシ -

$C_1 - C_7$ - アルコキシ -

ハロゲン -

ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

N, N-ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノカルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

アミノ - ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - フェニル -

30

ホルミル -

カルボキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ

ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル -

ニトロ -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル -

$C_1 - C_7$ - アルキル -

アミノ -

N, N-ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

N, N-ジ - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

40

アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

ヒドロキシ - アルキル -

$C_1 - C_7$ - アルキル - カルボニル - アミノ -

ヒドラジノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

ヘテロシクリル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

$C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル - N - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - アミノ -

50

ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -
 アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ヒドロキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-
 ベンジルオキシ-カルボニル-
 C_1-C_7 -アルキル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-
 ヘテロシクリル-
 保護ヒドロキシ-) 。

10

【0063】

別の態様において、 R^4 がヘテロアリールであるとき、該ヘテロアリールは、チオフェニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択される。

【0064】

別の態様において、 R^4 が C_3-C_{10} -シクロアルキルであるとき、該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、シクロヘキシルである。

【0065】

別の態様において、 R^4 が C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキルであるとき、該 C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキルは、シクロプロピルメチルである。

20

【0066】

別の態様において、 R^4 は、
 所望により、メチル、アミノおよびハロから独立して選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてよいフェニル、
 シクロヘキシル、
 シクロプロピルメチル、
 ベンジル、
 所望により、メチルにより置換されていてよいピリジル
 C_1-C_5 -アルキル、
 チオフェニル、
 シクロペンチルメチル、
 所望により、メチルおよびシクロヘプチルにより置換されていてよいインドリル
 から選択される。

30

【0067】

別の態様において、 R^4 は、フェニルまたはシクロヘキシルである。

別の態様において、 R^4 は、本明細書に記載の通りであるが、ただし、 R^4 は、少なくとも 1 個のアルコキシ置換基で直接置換されたフェニルではない。

【0068】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／または N-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、式中、 R^4 が、表 1 に示す基から選択される化合物を提供する。

40

【0069】

一態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／または N-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式 (I) の化合物であって、式中、 R' および R'' が、独立して、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

ヘテロシクリル-ヘテロシクリル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-
 ヒドロキシ-

50

C ₁ - C ₇ - アルコキシ -	
ハロゲン -	
ハロ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
シアノ -	
C ₁ - C ₇ - アルキル - カルボニル -	
ホルミル -	
C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アミノ - カルボニル -	
N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -	
N, N - ジ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -	10
アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N, N - ジ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - ヘテロシクリル - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル - ヘテロシクリル -	
C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -	
ヘテロシクリル - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ カルボニル	
ヘテロシクリル - C ₁ - C ₇ - アルキル - N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル -	20
アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N, N - ジ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - N' - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - N' - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	30
N, N - ジ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
N, N - ジ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル - N' - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アミノ - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
C ₁ - C ₇ - アルコキシ - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
C ₁ - C ₇ - アルコキシ - C ₁ - C ₇ - アルキル - N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
C ₁ - C ₇ - アルコキシ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
C ₃ - C ₁₀ - シクロアルキル - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	40
C ₃ - C ₁₀ - シクロアルキル - C ₁ - C ₇ - アルキル - N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
C ₃ - C ₁₀ - シクロアルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
ヘテロシクリル - C ₁ - C ₇ - アルキル - N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アリール - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C ₁ - C ₇ - アルキル -	
アリール - C ₁ - C ₇ - アルキル - N - C ₁ - C ₇ - アルキル - アミノ - カルボニル - C	50

$C_1 - C_7$ -アルキル-
アリール-アミノ-カルボニル- $C_1 - C_7$ -アルキル-
アリール-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル- $C_1 - C_7$ -アルキル
-
アリール-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボ
ニル- $C_1 - C_7$ -アルキル-
アリール-N- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボ
ニル- $C_1 - C_7$ -アルキル-
アリール-N- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C$
 $_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル- $C_1 - C_7$ -アルキル- 10
アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-
アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-
N- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-
N- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -アルキ
ル-アミノ-カルボニル-
N, N-ジ-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニ
ル-
N, N-ジ-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -
アルキル-アミノ-カルボニル-
アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル- $C_1 - C_7$ -アルキル- 20
アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-C $_1$
-C $_7$ -アルキル-
N-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-C $_1$
-C $_7$ -アルキル-
N-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -アルキ
ル-アミノ-カルボニル-C $_1 - C_7$ -アルキル-
N, N-ジ-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニ
ル-C $_1 - C_7$ -アルキル-
N, N-ジ-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ- $C_1 - C_7$ -アルキル-N'- $C_1 - C_7$ -
アルキル-アミノ-カルボニル-C $_1 - C_7$ -アルキル- 30
ジ-C $_1 - C_7$ -アルコキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カルボニル-C $_1 - C_7$ -
アルキル-
カルボキシル-C $_1 - C_7$ -アルキル-
ヒドロキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル-
ヘテロシクリル-
N-(ヒドロキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル)-アミノ-カルボニル-C $_1 - C_7$ -アルキ
ル-
N-(C $_1 - C_7$ -アルコキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル)-アミノ-カルボニル-C $_1 -$
C $_7$ -アルキル-
N-(ヒドロキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル)-N-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-カル
ボニル-C $_1 - C_7$ -アルキル- 40
N-(C $_1 - C_7$ -アルコキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル)-N-C $_1 - C_7$ -アルキル-
アミノ-カルボニル-C $_1 - C_7$ -アルキル-
C $_1 - C_7$ -アルキル-カルボニル-アミノ-C $_1 - C_7$ -アルキル-
C $_1 - C_7$ -アルキル-カルボニル-N-C $_1 - C_7$ -アルキル-アミノ-C $_1 - C_7$ -
アルキル-
C $_1 - C_7$ -アルコキシ-カルボニル-
C $_1 - C_7$ -アルキル-カルボニル-アミノ-
カルボキシル-
ヒドロキシ-C $_1 - C_7$ -アルキル-シクロプロピル-アミノ-カルボニル-メチル-, 50

および、 C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノカルボニル-アルキル-。

【0070】

別の態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、式中、 R' および R'' が、独立して、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

ヒドロキシ-

C_1-C_7 -アルコキシ-

ハロゲン-

ハロ- C_1-C_7 -アルキル-

シアノ-

ホルミル-

C_1-C_7 -アルキル-

アミノ-カルボニル-

N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

アミノ- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル-ヘテロシクリル-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-N'- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-

C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

C_1-C_7 -アルコキシ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

ヘテロシクリル- C_1-C_7 -アルキル-N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

アリール- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

アリール- C_1-C_7 -アルキル-N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

アリール-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

アリール-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

アリール-N- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル-

N, N-ジ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

ジ- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル-アミノ-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル-

カルボキシル- C_1-C_7 -アルキル-

ヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル-

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル-

N-(ヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-(C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-カルボニル-

C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-、
カルボキシル-。

【0071】

別の態様において、R'および/またはR"が、C₁-C₇-アルキルまたはC₁-C₇-アルコキシ基であるときまたはC₁-C₇-アルキルまたはC₁-C₇-アルコキシ基を含むとき、該C₁-C₇-アルキルおよび/またはC₁-C₇-アルコキシ基は、好ましくはC₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシ基である。

【0072】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリル-ヘテロシクリル-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該ヘテロシクリル-ヘテロシクリル-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-は、ピペラジニル-ピペリジニル-カルボニル-メチル-であり、該ピペラジニルは、所望によりメチルで置換されていてよい。

【0073】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-は、ピペラジニル-C₁-C₇-アルキル-であり、該ピペラジニルは、所望によりメチルで置換されていてよい。

【0074】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリル-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該ヘテロシクリル-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-は、アゼチジニル-カルボニル-メチルであり、該アゼチジニルは、所望により1または2個のメチル置換基により置換されていてよい。

【0075】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-アミノカルボニルであるとき、該ヘテロシクリルは、モルホリニルまたはピペラジニルであり、該ピペラジニルは、所望によりメチルで置換されていてよい。

【0076】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-は、ピリジル-メチル-アミノ-カルボニル-メチル-である。

【0077】

別の態様において、R'および/またはR"が、アリール-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該アリール-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-は、フェニル-メチル-アミノカルボニル-メチル-であり、該フェニルは、所望によりメチルまたはメトキシ基で置換されていてよい。

【0078】

別の態様において、R'および/またはR"が、ヘテロシクリルであるとき、該ヘテロシクリルはオキサトリアゾリルである。

【0079】

別の態様において、R'および/またはR"が、C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-であるとき、該C₁-C₇-アルキル-カルボニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-は、メチル-カルボニル-アミノ-メチル-である。

10

20

30

40

50

【0080】

別の好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式(I)の化合物であって、式中、R'およびR"が、独立して、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

水素、

クロロ、

フルオロ、

メトキシ

ヒドロキシ

10

アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-、または

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

20

C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

C₃-C₁₀-シクロアルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ヘテロシクリル-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

30

アリール-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アリール-N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

40

アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

N, N-ジ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-C₁-C₇-アルキル-N'-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇-アルキル-

ジ-C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁-C₇

50

－アルキル－

N－（ヒドロキシ－C₁－C₇－アルキル）－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

N－（C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル）－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

N－（ヒドロキシ－C₁－C₇－アルキル）－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

N－（C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル）－N－C₁－C₇－アルキル－アミノ－カルボニル－C₁－C₇－アルキル－

ヒドロキシ－C₁－C₇－アルキル－シクロプロピル－アミノ－カルボニル－メチル－、
および

C₁－C₇－アルコキシ－カルボニル－アミノ－C₁－C₇－アルキル－アミノカルボニル－アルキル－。

【0081】

1つの好ましい態様において、R'および／またはR''は、以下からなる群の少なくとも1個から選択される：

水素、

クロロ、

フルオロ、

メトキシ、および

ヒドロキシ。

【0082】

別の好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式（I）の化合物であって、式中、R'および／またはR''が、フルオロであり、所望により別のR'および／またはR''置換基が、本明細書に記載の通り存在してもよい化合物を提供する。

【0083】

好ましい態様において、本発明は、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式（I）の化合物であって、式中、R''が、以下からなる群から選択される化合物を提供する：

クロロ－

フルオロ－。

【0084】

別の好ましい態様において、環Aは、3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

【0085】

本発明の特に好ましい態様の、遊離形および／またはその互変異性体および／またはN-オキシドおよび／または薬学的に許容される塩形および／または溶媒和物の式（I）の化合物は、以下のものである：

実施例1：1－（5-クロロ-2-メチルフェニル）－5－（3-クロロフェニル）－2－（3, 4-ジメチルフェニル）－1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルアミド

実施例2：5－[1－（5-クロロ-2-メチルフェニル）－5－（3-クロロフェニル）－2－（3, 4-ジメチルフェニル）－1H-イミダゾール-4-イル]－テトラゾール

実施例3：1－（5-クロロ-2-メチルフェニル）－5－（3-クロロフェニル）－2－（3, 4-ジメチルフェニル）－1H-イミダゾール-4-ニトリル

実施例4：1－（5-クロロ-2-メチルフェニル）－5－（3-クロロフェニル）－2－（3, 4-ジメチルフェニル）－1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例5：1－（5-クロロ-2-メチルフェニル）－5－（3-クロロフェニル）

10

20

30

40

50

ー 2 ー (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 6 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル)
ー 2 ー (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエ
ステル

実施例 7 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フル
オロ - フェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エ
チルエステル

実施例 8 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル
) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

実施例 9 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル
) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル

実施例 10 : 4 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾ
ール - 3 - カルボン酸

実施例 11 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 12 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - カルボン酸

実施例 13 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド

実施例 14 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 15 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミド

実施例 16 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ -
2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 -
イル] - 2 H - テトラゾール

実施例 17 : 6 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ -
2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ
ール - 2 - イル] - 1 H - インドール

実施例 18 : 6 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ -
2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ
ール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - インドール

実施例 19 : 5 - [2 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 5 - (3 - クロロ - 4 - フ
ルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾ
ール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

【 0 0 8 6 】

実施例 20 : 5 - [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フ
ェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2
ーメチル - 2 H - テトラゾール

実施例 21 : 5 - [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フ
ェニル) - 2 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 1
ーメチル - 1 H - テトラゾール

実施例 22 : 3 - クロロ - 5 - [3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シ
アノ - 2 - シクロヘキシル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - N , N - ジメチル - ベン
ズアミド

実施例 23 : 3 - クロロ - 5 - [3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シ
アノ - 2 - シクロヘキシル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - N - (2 - ジメチルアミ
ノ - エチル) - ベンズアミド

実施例 24 : 3 - クロロ - 5 - [3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シ
アノ - 2 - シクロヘキシル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - N - (2 - モルホリン -

10

20

30

40

50

4-イル-エチル)-ベンズアミド

実施例 25: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

実施例 26: 5-(3-クロロ-フェニル)-1-(4-クロロ-フェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 27: 5-(3-クロロ-フェニル)-1-(4-クロロ-フェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 28: 5-(3-クロロ-フェニル)-1-(4-クロロ-フェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例 29: 5-(3-クロロ-フェニル)-1-(4-クロロ-フェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド

実施例 30: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド

実施例 31: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド

実施例 32: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド

実施例 33: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シアノ-2-シクロヘキシル-3H-イミダゾール-4-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

実施例 34: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シアノ-2-シクロヘキシル-3H-イミダゾール-4-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド

【0087】

実施例 35: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シアノ-2-シクロヘキシル-3H-イミダゾール-4-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド

実施例 36: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 37: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 38: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 39: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例 40: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 41: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ジメチルアミド

実施例 45: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド

実施例 46: 2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-N-メチル-アセトアミド

10

20

30

40

50

トラゾール

【0089】

実施例70：N-[5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-イルメチル]-アセトアミド

実施例71：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例72：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例73：2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]}-フェニル}-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-アセトアミド

実施例74：2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]}-フェニル}-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エチル]-アセトアミド

実施例75：5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例76：5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例77：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例78：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例79：1-(3-クロロフェニル)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例80：1-(3-クロロフェニル)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例81：1-(3-クロロフェニル)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例82：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例83：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例84：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

【0090】

実施例85：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例86：5-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-イル]-2H-テトラゾール

実施例87：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例88：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例89：5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

実施例 90 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 91 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 92 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 93 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 94 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 95 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルアミド

実施例 96 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド

実施例 97 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 98 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 99 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 100 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルアミド

実施例 101 : N - ベンジル - 2 - { 4 - クロロ - 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル } - アセトアミド

実施例 102 : N - t e r t - ブチル - 2 - { 4 - クロロ - 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル } - アセトアミド

実施例 103 : 2 - { 4 - クロロ - 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル } - N - ピリジン - 3 - イルメチル - アセトアミド

実施例 104 : 2 - { 4 - クロロ - 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル } - N - ピリジン - 2 - イルメチル - アセトアミド

【 0 0 9 1 】

実施例 105 : 3 - { 2 - [4 - カルバモイル - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - フェニルアミノ } - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 106 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 107 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 108 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸イソプロピルアミド

実施例 109 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 110 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 111 : 1 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例 112: 1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 113: 1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例 114: 3-{2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-フェニルアミノ}-プロピオン酸

実施例 115: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{2-[2-(イソブチル-メチル-カルバモイル)-エチルアミノ]-フェニル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

10

実施例 116: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{2-[2-(2, 2-ジメトキシエチルカルバモイル)-エチルアミノ]-フェニル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 117: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{2-[2-(メチル-ピリジン-3-イルメチル-カルバモイル)-エチルアミノ]-フェニル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 118: 2-ベンジル-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 119: 2-ベンジル-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【0092】

実施例 120: 2-ベンジル-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例 121: 2-(2-クロロフェニル)-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 122: 2-(2-クロロフェニル)-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 123: 2-(2-クロロフェニル)-1, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例 124: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

実施例 125: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 126: 5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 127: 5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 128: 5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

40

実施例 129: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 130: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 131: 5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 132: 5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 133: 5-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-(5-クロロ-2

50

- ーメチル－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸
- 実施例 134: 1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－ピリジン－2－イル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル
- 実施例 135: 1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－ピリジン－2－イル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸
- 実施例 136: 1－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル
- 実施例 137: 1－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸
- 実施例 138: 1－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸メチルアミド 10
- 実施例 139: 1－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド
- 【0093】
- 実施例 140: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル
- 実施例 141: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸
- 実施例 142: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－ヒドロキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸 20
- 実施例 143: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド
- 実施例 144: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル
- 実施例 145: 1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－ヒドロキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル
- 実施例 146: 5－[1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－2－フェニル－1H－イミダゾール－4－イル]－2H－テトラゾール 30
- 実施例 147: 5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(6－メチル－ピリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル
- 実施例 148: 5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(6－メチル－ピリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド
- 実施例 149: 5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(6－メチル－ピリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸
- 実施例 150: 5－(5－クロロ－2－ヒドロキシ－フェニル)－1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(6－メチル－ピリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸 40
- 実施例 151: 5－(5－クロロ－2－メトキシ－フェニル)－1－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(6－メチル－ピリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル
- 実施例 152: 5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－2－{2－[2－(シクロヘキシルメチル－メチル－カルバモイル)－エチルアミノ]－フェニル}－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド
- 実施例 153: 2－[2－(2－カルバモイル－エチルアミノ)－フェニル]－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－1－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－ 50

1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例154: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[2-(2-ヒドラジノカルボニルエチルアミノ)フェニル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

【0094】

実施例155: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例156: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例157: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例158: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例159: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例160: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例161: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例162: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例163: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例164: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例165: 1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例166: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例167: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例168: 1-(3-クロロフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例169: 1-(3-クロロフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0095】

実施例170: 1-(3-クロロフェニル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例171: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例172: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例173: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルアミド

実施例174: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

20

30

40

50

ニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 175: 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 176: 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 177: 5 - [1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

実施例 178: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 179: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 180: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 181: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 182: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 183: 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 184: 5 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

【0096】

実施例 185: 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 186: 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 187: 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 188: 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 189: 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 190: 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 191: 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 192: 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール

10

20

30

40

50

－ 4 － カルボン酸

実施例 193：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（5－クロロ－2－メトキシ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド

実施例 194：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（5－クロロ－2－メトキシ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル

実施例 195：2－〔1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（5－クロロ－2－メトキシ－フェニル）－4－（2H－テトラゾール－5－イル）－1H－イミダゾール－2－イル〕－6－メチル－ピリジン

実施例 196：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル

実施例 197：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸

実施例 198：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド

実施例 199：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－（6－メチル－ピリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル

【0097】

実施例 200：2－〔1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－4－（2H－テトラゾール－5－イル）－1H－イミダゾール－2－イル〕－6－メチル－ピリジン

実施例 201：1－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－シクロヘキシル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル

実施例 202：1－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－シクロヘキシル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸リチウム塩

実施例 203：1－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－シクロヘキシル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド

実施例 204：1－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－5－（3－クロロ－フェニル）－2－シクロヘキシル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルアミド

実施例 205：2－〔2－〔2－（5－アミノ－〔1，3，4〕オキサジアゾール－2－イル）－エチルアミノ〕－フェニル〕－5－（3－クロロ－4－フルオロ－フェニル）－1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸アミド

実施例 206：5－（3－クロロ－4－フルオロ－フェニル）－1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－2－〔2－（2－メチル－4，5－ジヒドロ－イミダゾール－1－イル）－フェニル〕－1H－イミダゾール－4－カルボン酸N’－アセチル－ヒドラジド

実施例 207：2－〔5－（3－クロロ－4－フルオロ－フェニル）－1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－2－〔2－（2－メチル－4，5－ジヒドロ－イミダゾール－1－イル）－フェニル〕－1H－イミダゾール－4－イル〕－5－メチル－〔1，3，4〕オキサジアゾール

実施例 208：5－（3－クロロ－4－フルオロ－フェニル）－1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－2－チオフエン－3－イル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸N’－アセチル－ヒドラジド

実施例 209：1－（3－クロロ－2－フルオロ－フェニル）－5－（5－クロロ－2－

10

20

30

40

50

メトキシフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 210 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 211 : 5 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 212 : 5 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 213 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 214 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸リチウム塩

【0098】

実施例 215 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 216 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルアミド

実施例 217 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 218 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

実施例 219 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 220 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 221 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 222 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 223 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

実施例 224 : 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール

実施例 225 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジド

実施例 226 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルアミン

実施例 227 : 2 - (2 - アミノフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

ニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 228: 5 - (3-クロロ-フェニル) - 1 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 229: 5 - (3-クロロ-フェニル) - 1 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 230: 5 - (3-クロロ-フェニル) - 1 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルアミド

実施例 231: 5 - (3-クロロ-フェニル) - 1 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル) - アミド

実施例 232: 2 - [2 - (2-アミノ-エチルアミノ) - フェニル] - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 233: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - {2 - [2 - (3-メチル-ウレイド) - エチルアミノ] - フェニル} - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 234: N - (2 - {2 - [4 - (N' - アセチル-ヒドラジノカルボニル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 1 H-イミダゾール-2-イル] - フェニルアミノ} - エチル) - アセトアミド

【0099】

実施例 235: N - (2 - {2 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 4-ヒドラジノカルボニル-1 H-イミダゾール-2-イル] - フェニルアミノ} - エチル) - アセトアミド

実施例 236: 1, 5-ビス - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 237: 1, 5-ビス - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸リチウム塩

実施例 238: 1, 5-ビス - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルアミド

実施例 239: 1, 5-ビス - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 240: 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5 - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 241: 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5 - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 242: 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5 - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルアミド

実施例 243: 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 5 - (3-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 244: 5 - (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 245: 5 - (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 246: 5 - (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル) - 1 - (5-クロロ-2-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルアミド

実施例 247: 5 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 248: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 249: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

【0100】

実施例 250: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 251: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 252: 5 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 2 H-テトラゾール

20

実施例 253: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 254: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 255: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

30

実施例 256: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 257: 5 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 2 H-テトラゾール

実施例 258: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチルメチル - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 259: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチルメチル - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

40

実施例 260: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチルメチル - 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 261: 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチルメチル - 1 H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 262: 5 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - シクロペンチルメチル - 1 H-イミダゾール-4-イ

50

ル] - 2 H-テトラゾール

実施例 263: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 264: [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

【0101】

実施例 265: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 266: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 267: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 268: 5 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H-イミダゾール - 4 - イル] - 2 H-テトラゾール

実施例 269: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 270: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 271: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 272: 5 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H-イミダゾール - 4 - イル] - 2 H-テトラゾール

実施例 273: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (3-ヒドロキシ-フェニル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 274: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (3-ヒドロキシ-フェニル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 275: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (1 H-インドール - 6 - イル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 276: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (1 H-インドール - 6 - イル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 277: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (1 H-インドール - 6 - イル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 278: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (1-メチル - 1 H-インドール - 5 - イル) - 1 H-イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

実施例 279: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0102】

実施例 280: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 281: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 282: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 283: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 284: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 285: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 286: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 287: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 288: [5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-メタノール

実施例 289: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 290: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 291: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 292: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(5-ホルミル-チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 293: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(5-ホルミル-チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 294: 2-(2-アミノ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0103】

10

20

30

40

50

- 実施例 295: 2-(2-アミノフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 296: 2-[2-(2-アセチルアミノエチルアミノ)フェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル
- 実施例 297: 2-[2-(2-アセチルアミノエチルアミノ)フェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 298: 2-[2-(2-アセチルアミノエチルアミノ)フェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド 10
- 実施例 299: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル
- 実施例 300: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 301: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル 20
- 実施例 302: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 303: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-チオフエン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル
- 実施例 304: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-チオフエン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 305: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル 30
- 実施例 306: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
- 実施例 307: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル
- 実施例 308: N-(2-{2-[4-(5-アミノ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニルアミノ}-エチル)-アセトアミド 40
- 実施例 309: 5'-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2'-フェニル-1'H-[1,4']ビイミダゾリル
- 【0104】**
- 実施例 310: [5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル
- 実施例 311: [5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-ホスホン酸モノエチルエステル 50

実施例 3 1 2 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ホスホン酸

実施例 3 1 3 : 2 - (3 - クロロ - ベンジル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 3 1 4 : 2 - (3 - クロロ - ベンジル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 3 1 5 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ホスホン酸ジエチルエステル

実施例 3 1 6 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - m - トリル - 1 H - イミダゾール - 4 - NH - メチル - スルホキシミン

実施例 3 1 7 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ホスホン酸モノエチルエステル

実施例 3 1 8 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ホスホン酸

実施例 3 1 9 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン

実施例 3 2 0 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジド

実施例 3 2 1 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルアミン

実施例 3 2 2 : 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール

実施例 3 2 3 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 4 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - チオン

実施例 3 2 4 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メタンスルホニル - 2 - m - トリル - 1 H - イミダゾール

【 0 1 0 5 】

実施例 3 2 5 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 3 2 6 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 3 2 7 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルアミド

実施例 3 2 8 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド

実施例 3 2 9 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミド

実施例 3 3 0 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチル - アミド

10

20

30

40

50

- 実施例 3 3 1 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール
- 実施例 3 3 2 : 1 - [2 - (アセチルアミノ - メチル) - 5 - クロロ - フェニル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸
- 実施例 3 3 3 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル
- 実施例 3 3 4 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 10
- 実施例 3 3 5 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド
- 実施例 3 3 6 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル
- 実施例 3 3 7 : 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メチル - ピリジン 20
- 実施例 3 3 8 : 3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル
- 実施例 3 3 9 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - ピペリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル
- 【 0 1 0 6 】
- 実施例 3 4 0 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - ピペリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸
- 実施例 3 4 1 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 30
- 実施例 3 4 2 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸
- 実施例 3 4 3 : 1 - [2 - (アセチルアミノ - メチル) - 5 - クロロ - フェニル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド
- 実施例 3 4 4 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - メチル - アミン 40
- 実施例 3 4 5 : 3 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルアミド
- 実施例 3 4 6 : 2 - [3 - (t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - シクロヘキシル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル
- 実施例 3 4 7 : 2 - [3 - (t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ) - シクロヘキシル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 50

実施例 348: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 349: 2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 350: 2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 351: 2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 352: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 353: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロヘキサノール

実施例 354: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-2-ホルミル-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0107】

実施例 355: 5-(5-クロロ-2-{[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 356: 5-(5-クロロ-2-{[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 357: 5-(5-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 358: 5-(5-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 359: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 360: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 361: 5-(5-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 362: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 363: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 364: 1-{4-クロロ-2-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

ー 2-フェニル-5-(2H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]ーベンジル}ー4-メチル-ピペラジン

実施例 365: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-2-ホルミル-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 366: 5-(5-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 367: 5-(5-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 368: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 369: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0108】

実施例 370: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-[5-クロロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 371: 1-(2-カルボキシメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 372: 1-(2-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 373: 1-(2-カルボキシメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 374: 1-(2-カルバモイルメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 375: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルカルバモイルメチル-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 376: 1-(2-カルバモイルメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 377: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルカルバモイルメチル-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 378: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シアノ-2-シクロヘキシル-3H-イミダゾール-4-イル]ー安息香酸

実施例 379: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シアノ-2-シクロヘキシル-3H-イミダゾール-4-イル]ーN-メチル-ベンズアミド

実施例 380: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-5-(2H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]ーN-メチル-ベンズアミド

10

20

30

40

50

実施例 381: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例 382: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル

実施例 383: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-1-イルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 384: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0109】

実施例 385: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(R)-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 386: 3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-フェニル-3H-イミダゾール-4-イル]-安息香酸メチルエステル

実施例 387: 5-{3-クロロ-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(2H-テトラゾール-5-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-[1, 2, 3, 4]オキサトリアゾール

実施例 388: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 389: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 390: 1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 391: 1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 392: 1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 393: 1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

実施例 394: 5-クロロ-3-[5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-2-メトキシピリジン

実施例 395: 1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 396: 1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 397: -(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 398: 1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

ル-4-カルボン酸

実施例 399: {2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

【0110】

実施例 400: {2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-酢酸メチルエステル

実施例 401: {2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-酢酸

実施例 402: N'-{5-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル}-N, N-ジメチル-エタン-1, 2-ジアミン

実施例 403: {5-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル}-(3-メトキシ-プロピル)-アミン

実施例 404: ベンジル-{5-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル}-アミン

実施例 405: {4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-4-ヒドラジノカルボニル-イミダゾール-1-イル]-3-フルオロ-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

実施例 406: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-2-(3, 4-ジメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 407: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-2-(3, 4-ジメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 408: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 409: 1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸

実施例 410: 4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

実施例 411: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-(3-ニトロ-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 412: 5-(3-アミノ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 413: 5-(3-アミノ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

実施例 414: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

【0111】

実施例 415: 1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

- 実施例 4 1 6 : 1 - [5 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 1 7 : 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [5 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル
- 実施例 4 1 8 : 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [5 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 1 9 : 1 - (2 - カルボキシメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル 10
- 実施例 4 2 0 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルカルバモイルメチル - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル
- 実施例 4 2 1 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルカルバモイルメチル - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 2 2 : 1 - (2 - カルバモイルメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル
- 実施例 4 2 3 : 1 - (2 - カルバモイルメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 20
- 実施例 4 2 4 : 1 - (2 - カルバモイルメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 2 5 : 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [5 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸アミド
- 実施例 4 2 6 : 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸リチウム塩
- 実施例 4 2 7 : 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸
- 実施例 4 2 8 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 30
- 実施例 4 2 9 : 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 3 0 : 4 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 3 1 : 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - m - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸リチウム塩
- 【 0 1 1 2 】
- 実施例 4 3 2 : 4 , 5 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - m - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 40
- 実施例 4 3 3 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - m - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 3 4 : 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - m - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
- 実施例 4 3 5 : 1 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - m - トリル - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エタノン
- 実施例 4 3 6 : 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 4 - メチル - オキサゾール 50

実施例 4 3 7 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (2 - オキソ - プロピル) - アミド

実施例 4 3 8 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミン

実施例 4 3 9 : [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 4 4 0 : N - [1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - アセトアミド

10

実施例 4 4 1 : [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

実施例 4 4 2 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

実施例 4 4 3 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - アセトニトリル

実施例 4 4 4 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル] - 2 H - テトラゾール

20

実施例 4 4 5 : [1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

実施例 4 4 6 : [1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - アセトニトリル

【 0 1 1 3 】

実施例 4 4 7 : [1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 酢酸

実施例 4 4 8 : 1 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - m - トリル - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エタノン

30

実施例 4 4 9 : 1 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 , - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 2 - フェニル - 1 - H - イミダゾールカルボン酸

実施例 4 5 0 : 5 - クロロ - 3 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 4 5 1 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 - H - イミダゾール - 4 - スルホン酸アミド

実施例 4 5 2 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 - H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

40

実施例 4 5 3 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸メチルアミド

実施例 4 5 4 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 4 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - 1 - H - イミダゾール

実施例 4 5 5 : 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

50

実施例 456: {2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

実施例 457: {2-[4-カルバモイル-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-フェニル}-酢酸

実施例 458: 1-(2-カルバモイルメチル-5-クロロ-フェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 459: {4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

実施例 460: {4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

実施例 461: {4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-酢酸

実施例 462: 2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-N-(4-メトキシベンジル)-アセトアミド

実施例 463: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 464: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-イソオキサゾール

【0114】

実施例 465: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例 466: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール

実施例 467: {2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

実施例 468: {2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-酢酸

実施例 469: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-N-メチル-アセトアミド

実施例 470: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-N-tert-ブチル-アセトアミド

実施例 471: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-N-エチル-N-フェネチル-アセトアミド

実施例 472: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-フェニル}-N-エチル-N-フェネチル-アセトアミド

10

20

30

40

50

イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-3-フルオロ-フェニル} - N - (2, 2-ジメトキシ-エチル) - アセトアミド

実施例 473: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-3-フルオロ-フェニル} - N - (4-フルオロ-フェニル) - アセトアミド

実施例 474: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-3-フルオロ-フェニル} - N - イソブチル-アセトアミド

実施例 475: {4-クロロ-2 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-4 - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - イミダゾール-1-イル] - フェニル} - 酢酸

実施例 476: 2 - {4-クロロ-2 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-4 - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - イミダゾール-1-イル] - フェニル} - 1-ピペリジン-1-イル-エタノン

実施例 477: 2 - {4-クロロ-2 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-4 - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - イミダゾール-1-イル] - フェニル} - N-メチル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド

実施例 478: {4-クロロ-2 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル] - 4-ヒドラジノカルボニル-イミダゾール-1-イル] - フェニル} - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 479: {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (シクロヘキシル) - イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

【0115】

実施例 480: {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (シクロヘキシル) - イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} 酢酸

実施例 481: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} - N-メチル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド

実施例 482: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} - N-メチル-アセトアミド

実施例 483: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} - N - t e r t - ブチル-アセトアミド

実施例 484: 2 - {2 - [4 - (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル] - 4-クロロ-フェニル} - 1-モルホリン-4-イル-エタノン

実施例 485: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ヒドラジド

実施例 486: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 487: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-

10

20

30

40

50

フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

実施例 488: 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 H - テトラゾール

実施例 489: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - アセトアミド

実施例 490: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - (3 - メトキシプロピル) - アセトアミド

実施例 491: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド

実施例 492: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - (4, 4 - ジメチルペンチル) - アセトアミド

実施例 493: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - シクロヘキシルメチル - アセトアミド

実施例 494: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - アセトアミド

【0116】

実施例 495: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン

実施例 496: 2 - {2 - [4 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル} - N - (2 - フェニルアミノエチル) - アセトアミド

実施例 497: 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール

実施例 498: 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

実施例 499: 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルアミン

実施例 500: N - {3 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - フェニル} - アセトアミド

実施例 501: 1 - (6 - カルボキシメチル - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール

10

20

30

40

50

ル-4-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 502: 1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 503: 1-(6-カルバモイルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

実施例 504: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-アセトアミド

実施例 505: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アセトアミド

実施例 506: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-フェニル-アセトアミド

実施例 507: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-シクロヘキシル-アセトアミド

実施例 508: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-シクロペンチル-アセトアミド

【0117】

実施例 509: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセトアミド

実施例 510: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-(3-フルオロフェニル)-アセトアミド

実施例 511: 2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アセトアミド

実施例 512: [2-(2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-アセチルアミノ)-エチル]-トリメチル-アンモニウムトリフルオロアセテート

実施例 513: [2-(2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-アセチルアミノ)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 514: N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-エチル)-2-{2-[4-(5-アミノ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フル

10

20

30

40

50

オロ－フェニル)－2－シクロヘキシル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－アセタミド

実施例 5 1 5：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘキシル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－1－(3, 3－ジメチル－アゼチジン－1－イル)－エタノン

実施例 5 1 6：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘキシル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－N－(1, 1, 2－トリメチル－プロピル)－アセトアミド

実施例 5 1 7：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘキシル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－1－(3－メチル－アゼチジン－1－イル)－エタノン

実施例 5 1 8：1－(6－カルボキシメチル－3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－1 H－イミダゾール－4－カルボン酸ベンジルエステル

実施例 5 1 9：1－(6－tert－ブトキシカルボニルメチル－3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－1 H－イミダゾール－4－カルボン酸ベンジルエステル

【0 1 1 8】

実施例 5 2 0：1－(6－tert－ブトキシカルボニルメチル－3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－1 H－イミダゾール－4－カルボン酸

実施例 5 2 1：{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－酢酸 tert－ブチルエステル

実施例 5 2 2：{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－酢酸

実施例 5 2 3：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－N－tert－ブチル－アセトアミド

実施例 5 2 4：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－N－(1, 1－ジメチル－プロピル)－アセトアミド

実施例 5 2 5：2－{2－[4－(5－アミノ－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2－シクロヘプチル－イミダゾール－1－イル]－4－クロロ－3－フルオロ－フェニル}－1－アゼチジン－1－イル－エタノン。

【0 1 1 9】

上記の通り、p 5 3 は、Matlashewski et al. in EMBO J. 3, 3257－62 (1984)に記載のヒトタンパク質自体であるか、または関連するファミリーメンバー（例えば、Kaghad et al. in Cell 90, 809－19 (1997)に記載の p 7 3、およびYang et al in Mol Cell 2, 305－16 (1998)に記載の p 6 3)（本明細書中、p 5 3 野生型とも称される）または、増殖抑制、例えばPietenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998－2002 (1994)に記載の増殖抑制アッセイにおいて、好ましくは、少なくとも1%、より好ましくは、少なくとも5%、さらにより好ましくは、少なくとも10%、20%、30%、40%、5

10

20

30

40

50

0 %または50 %以上の p 5 3 活性を保持し得て、p 5 3 野生型の対応する配列と比較したとき、少なくとも20 %、より好ましくは、少なくとも25 %の同一性を完全長配列で示し、例えば、その一部の配列で少なくとも90 %の同一性を示す、その何れかの変異形（例えば、スプライシング変異形、1個もしくはそれ以上の、例えば1ないし200個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換による突然変異体、断片またはイソ型）を意味する。他に特に記載がない限り、p 5 3 は、一般的に、記載される通り、TP 5 3、p 5 3、TP 7 3、p 7 3、TP 6 3、TP 7 3 L、p 6 3 またはそれらの変異形それぞれに関する。

【0120】

上記の通り、MDM 2（とりわけ、MDM 2 またはその変異形と記載するとき）は、一般的に、MDM 2、Mdm 2、HDM 2、Hdm 2 またはそれらの変異形の全ての遺伝子および／またはそれらにコードされるタンパク質を意味する。MDM 4（とりわけ、MDM 4 またはその変異形と記載するとき）は、MDM 4、Mdm 4、HDM 4、Hdm 4、MDMX、MdmX、HDMX、HdmX またはそれらの変異形の全ての遺伝子および／またはそれらにコードされるタンパク質を意味する。

【0121】

MDM 2 は、具体的には、EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991に記載のMDM 2 に関し、その変異形は、下記のアッセイ法でp 5 3 に未だ結合する変異形（例えば、スプライシング変異形、1個もしくはそれ以上の、例えば1ないし430個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換によるイソ型、断片、突然変異体または癌遺伝子）であって、最初に発表された全長タンパク質に対して、p 5 3 に対するMDM 2 の親和性の、好ましくは、少なくとも0.5 %、より好ましくは、少なくとも5 %、10 %、20 %、30 %、40 %またはとりわけ50 %もしくはそれ以上を有し、最初に発表された、または以下に具体的に記載したMDM 2 またはHDM 2 と少なくとも20 %、より好ましくは、少なくとも25 %の配列同一性を有する変異性を意味する。他に特に記載がない限り、MDM 2 は、一般的に、記載される通り、MDM 2、Mdm 2、HDM 2 またはHdm 2、またはそれらに変異形それぞれに関する。

【0122】

MDM 4 は、具体的には、Genomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997に記載のMDM 4 に関し、下記のアッセイ法でp 5 3 に未だ結合する変異形（例えば、スプライシング変異形、1個もしくはそれ以上の、例えば1ないし430個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換によるイソ型、断片、突然変異体または癌遺伝子）であって、最初に発表された全長タンパク質に対して、p 5 3 に対するMDM 4 の親和性の、好ましくは、少なくとも0.5 %、より好ましくは、少なくとも5 %、10 %、20 %、30 %、40 %またはとりわけ50 %もしくはそれ以上であり、最初に発表された、または以下に具体的に記載したMDM 4、MDMX、HDM 4 またはHDM 2 と少なくとも20 %、より好ましくは、少なくとも25 %の配列同一性を有する変異性を意味する。他に特に記載がない限り、MDM 4 は、一般的に、記載される通り、MDM 4、Mdm 4、HDM 4、Hdm 4、MDMX、MdmX、HDMXまたはHdmX、またはそれらに変異形それぞれに関する。

【0123】

しばしば相同性とも称される、タンパク質とその変異形との配列同一性の割合は、好ましくは、とりわけ、12のギャップ開始ペナルティ（gap open penalty）および1のギャップ伸長ペナルティ（gap extension penalty）を用いるアフィンギャップ（affine gap）検索を用いるSmith and Watermanのアルゴリズム（Adv. Appl. Math. 2:482-489 (1981)）を用いる、Gap プログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, USA）のような、この目的で通常用いられるコンピュータプログラムにより決定される

【0124】

本明細書に記載の“その変異形”は、1個またはそれ以上の変異形を意味する。

【0125】

ガン原遺伝子とは、変異または増加した発現のいずれかの後に癌遺伝子になり得る正常遺伝子である。ガン原遺伝子は、細胞増殖および分化を調節するのを補助するタンパク質をコードする。ガン原遺伝子はしばしば、シグナル、通常、それらのタンパク質産物を介して、細胞分裂促進シグナルのシグナル伝達および分裂の実行に参与する。活性化によって、ガン原遺伝子（または、その産物）は、腫瘍誘発物質である癌遺伝子になる。

【0126】

式(I)の化合物は、異なる異性体形態を有し得る。本明細書で用いる用語“光学異性体”または“立体異性体”は、本発明の所定の化合物について存在し得て、幾何異性体を含む、種々の立体異性体形態のいずれかを意味する。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合し得ることが理解される。故に、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わせることができない鏡像体である立体異性体の対である。エナンチオマー対の1:1混合物は、“ラセミ”混合物である。該用語は、適当なとき、ラセミ混合物を示すために用いられる。“ジアステレオ異性体”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像体ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムによって特定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかで指定され得る。絶対配置が未知の単離された化合物は、旋光性（右旋性または左旋性）によって(+)または(-)と示されてよく、ここでそれらはナトリウムのD線の波長で直線偏光を回転する。本明細書に記載される特定の化合物は、1個以上の不斉中心を含み、従って、絶対立体化学の用語において、(R)-または(S)-として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体形態を生じ得る。本発明は、全てのこのような可能性のある異性体を含む（ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間体混合物を含む）ことが意味される。光学的活性(R)異性体および(S)異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製され得るか、または従来技術を用いて分離され得る。化合物が二重結合を含むとき、置換基はEまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むとき、シクロアルキル置換基は、シス-またはトランス-配置を有し得る。全ての互変異性形態もまた、包含されることが意図される。

【0127】

本明細書で用いる用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を有する塩類であって、生物学的に望まれないもの、またはその他の望まれないものではない塩類を意味する。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび/またはカルボキシル基またはそれらと類似の基の存在により、酸性および/または塩基性塩を形成し得る。

【0128】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成され得て、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物塩/塩酸塩、クロロテオフィリナート(chlorthephyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒプル酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、オキサール酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/二リン酸水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩であり得る。

【0129】

塩をもたらし得る無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。

【0130】

塩をもたらし得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サリチル硫酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と形成され得る。

【0131】

塩をもたらし得る無機塩基には、周期表のカラム1から12のアンモニウム塩および金属塩が含まれる。任意の態様において、該塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛および銅に由来し、特に、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が好ましい。

10

【0132】

塩をもたらし得る有機塩基には、例えば一級、二級および三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。任意の有機アミンは、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリナート (choline)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

【0133】

本発明の薬学的に許容される塩は、常套の化学的方法により、親化合物の塩基性または酸性部分から合成され得る。一般的に、かかる塩類は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適当な塩基（水酸化、炭酸、重炭酸Na、Ca、MgまたはKなどのような）と反応させるか、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適当な酸と反応させることにより製造され得る。かかる反応は、典型的に、水または有機溶媒中で、またはそれらの混合物中で行われる。

20

【0134】

一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましく、用いられ得る。さらなる好ましい塩類のリストは、例えば、参照により本明細書中に包含される、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および、Stahl and Wermuthによる、“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出され得る。

30

【0135】

単離または精製目的に関して、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を用いることも可能である。治療的使用に関して、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみが用いられる。

【0136】

遊離形の式(I)の新規化合物、および例えば、新規化合物の精製または同定において、中間体として用いられ得るそれらの塩を含む、それらの塩形態の化合物の密接な関係を考慮して、上記および下記における式(I)の化合物類または式(I)の化合物への何れの言及も、適当であり、かつ好都合であれば、本発明の化合物の遊離形および／または1種以上のその塩、ならびに1種以上の溶媒和物、例えば水和物についても言及することが理解されるべきである。

40

【0137】

本明細書に記載の全ての式はまた、化合物の標識されていない形態、ならびに同位体で標識された形態を意図する。同位体で標識された化合物は、1個またはそれ以上の原子が、選択された原子量または質量数を有する原子で置換されること以外、本明細書に記載の式で示される構造を有する。本発明の化合物に挿入され得る同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²⁵Iのような水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。本発明は、本明細書に記載の種々の同位体で標識された化合物を含み、例えば、³H、¹³Cおよび¹⁴Cのような放射性同位体が存在するものを含む。かかる同位体標識

50

された化合物は、代謝研究 (^{14}C で標識)、反応速度研究 (例えば、 ^2H または ^3H で標識)、薬剤または基質の組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影 (PET) または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) のような検出または映像技術、または患者の放射線治療に有用である。特に、 ^{18}F または標識された化合物は、PETまたはSPECT研究用に特に好ましい。本発明の同位体で標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、非同位体で標識された反応材の代わりに容易に利用可能な同位体標識された反応材を用いることにより、下記のスキームまたは実施例および製造例に記載の方法を用いて製造され得る。

【0138】

さらに、より重い同位体、特に、重水素 (すなわち、 ^2H またはD) での置換は、より優れた代謝的安定性、例えば、増加したインビボ半減期または減少した要される投与量または治療指標の改善をもたらす、任意の治療的利点を有し得る。本明細書中、重水素は、式 (I) の化合物の置換基とみなされることが理解される。このような重い同位体 (具体的には、重水素) の濃度は、同位体濃縮係数で定義され得る。本明細書で用いる用語“同位体濃縮係数”は、同位体の存在度と特定の同位体の天然存在度の割合を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素であるとき、かかる化合物は、各指定の重水素原子について、少なくとも3500 (各指定の重水素原子にて52.5%の重水素の挿入)、少なくとも4000 (60%の重水素の挿入)、少なくとも4500 (67.5%の重水素の挿入)、少なくとも5000 (75%の重水素の挿入)、少なくとも5500 (82.5%の重水素の挿入)、少なくとも6000 (90%の重水素の挿入)、少なくとも6333.3 (95%の重水素の挿入)、少なくとも6466.7 (97%の重水素の挿入)、少なくとも6600 (99%の重水素の挿入)、または少なくとも6633.3 (99.5%の重水素の挿入) の同位体濃縮係数を有する。

【0139】

式 (I) の同位体で標識された化合物は、一般的に、当業者に公知の従来技術により、または以前に使用した標識されていない反応材の代わりに好適な同位体で標識された反応材を用いて、実施例および製造例に記載の方法と同様の方法により製造され得る。

【0140】

本発明の薬学的に許容される溶媒和物は、結晶の溶媒が、同位体で置換された、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOであり得るものを含む。

【0141】

本発明の化合物、すなわち水素結合の供与体および／または受容体として作用し得る基を含む式 (I) の化合物は、好適な共結晶形成体と共結晶体を形成し得る。これらの共結晶体は、既知の共結晶形成法で化学式 (I) の化合物から製造され得る。かかる方法は、破碎、加熱、共昇華、共融解、または溶液中、式 (I) の化合物と共結晶形成体を結晶化条件下で接触させ、そうして形成した共結晶体を単離することが含まれる。好適な共結晶形成体は、WO 2004/078163に記載のものを含む。故に、本発明は、式 (I) の化合物を含む共結晶体をさらに提供する。

【0142】

本明細書で用いる用語“薬学的に許容される担体”は、何れかの全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤 (例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩類、防腐剤、薬剤、薬剤安定化剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑剤、甘味剤、風味剤、色素等、例えば当業者に公知である得るような物質およびそれらの組合せ (例えば、参照により本明細書中に包含される、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照) が含まれる。何れかの常套的担体が活性成分と不適合である場合を除き、療法剤または医薬組成物におけるその使用が予期される。

【0143】

“組合せ”とは、式 (I) の化合物および組み合わせパートナーが、同時に、またはとりわけ組み合わせパートナーが共同作用、例えば、相乗効果を示す、一定の間隔内に独立

して投与され得る、一投与量単位に固定した組み合わせであるか、または併用投与のための複数部分のキットを意味する。

【0144】

本発明の化合物の用語“治療的有效量”は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害、または症状の改善、状態の軽減、疾患の進行の遅滞もしくは遅延、または疾患の予防などを生じさせ得る本発明の化合物の量を意味する。非限定的一態様において、用語“治療的有效量”は、対象に投与されるとき、(1) (i) p 53 / MDM 2 比の調節異常により仲介されるか、または (i i) p 53 / MDM 2 比の調節異常と関係するか、または (i i i) p 53 / MDM 2 比の調節異常により特徴付けられる、状態または障害または疾患を、少なくとも一部分、軽減、阻止、予防および／または改善するか；または (2) p 53 / MDM 2 相互作用の活性を低減または阻害する、本発明の化合物の量を意味する。別の非限定的態様において、用語“治療的有效量”は、細胞もしくは組織、または非細胞性生物学的物質、または媒体に投与されるとき、p 53 / MDM 2 相互作用のを、少なくとも一部分低減または阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を意味する。

10

【0145】

本明細書で用いる用語“対象”は、動物を意味する。好ましくは、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを意味する。好ましい他の態様において、対象はヒトである。

20

【0146】

本明細書で用いる用語“阻害”または“阻害する”は、所定の状態、症状、または障害、または疾患の軽減または抑制、または生物学的活性または過程のベースライン活性の顕著な低下を意味する。

【0147】

本明細書で用いる用語、何らかの疾患または障害を“処置し”、“処置する”またはその“処置”は、一態様において、該疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患または少なくとも1個のその臨床症状の発生を停止または低減すること）を意味する。別の態様において、“処置し”、“処置する”または“処置”は、患者によって認識され得ないものを含む少なくとも1個の身体的パラメーターを軽減または改善することを意味する。さらに別の態様において、“処置し”、“処置する”または“処置”は、疾患または障害の調節、身体的（例えば、認識できる症状の安定化）、生理的（例えば、身体的パラメータの安定化）のどちらか、または両方を意味する。さらに別の態様において、“処置し”、“処置する”または“処置”は、疾患または障害の発症または発生または進行の予防または遅延を意味する。

30

【0148】

本明細書で用いる、対象は、かかる対象が、処置によって生物学的、医学的または生活の質における利点を受け得る処置を“必要とする”ことである。

【0149】

本明細書（とりわけ、特許請求の範囲）で用いる用語“a”、“an”、“the”および類似の用語は、本明細書中他に特記しない限り、または文脈中明らかに否定されない限り、単数または複数の両方を包含することが意図される。

40

【0150】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書中他に特記しない限り、または文脈中他に明確に否定されない限り、何れかの適当な順序で実行され得る。本明細書中で記載される何れかおよび全ての例示、または例示的言語（例えば、“のような”）の使用は、単に本発明をより説明することを意図し、特許請求の範囲以外の本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0151】

本発明の化合物上の何れかの不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体またはエナン

50

チオマーに富む形態で存在し得て、例えば (R) -、(S) -、または (R, S) - 配置で存在し得る。任意の態様において、各不斉原子は、(R) - または (S) - 配置で、少なくとも 50 % のエナンチオマー過剰、少なくとも 60 % のエナンチオマー過剰、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰、少なくとも 80 % のエナンチオマー過剰、少なくとも 90 % のエナンチオマー過剰、少なくとも 95 % のエナンチオマー過剰、または少なくとも 99 % のエナンチオマー過剰を有する。不飽和結合を有する原子における置換基は、可能であるならば、シス - (Z) - またはトランス - (E) - 形態で存在し得る。

【0152】

従って、本明細書で用いる通り、本発明の化合物は、その可能性のある異性体、回転体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物の一形態、例えば、実質的に純粋な幾何 (シスまたはトランス) 異性体、ジアステレオマー、光学異性体 (アンチポード)、ラセミ体またはそれらの混合物であり得る。

10

【0153】

本発明により得られる異性体の混合物は、当業者に公知の方法により、個々の異性体分離され得る。例えば、ジアステレオ異性体は、多相溶媒混合物間に分配され、再結晶され、および／または例えばシリカゲルによりクロマトグラフ分離されるか、または例えば、逆相カラムによる中圧液体クロマトグラフィーにより分離され得て、ラセミ体は、例えば、光学的に純水な塩を形成する反応材を用いて塩を形成し、そのようにして得られ得るジアステレオ異性体の混合物を、例えば分別結晶によるか、または光学的に活性なカラム材によるクロマトグラフィーにより単離して、分離され得る。

20

【0154】

いずれかの得られる最終生成物または中間体のラセミ体は、公知の方法により、例えば、光学的に活性な酸もしくは塩基で得られ、光学的に活性な酸性もしくは塩基性化合物を遊離する、そのジアステレオマー塩の分離法により、光学アンチポードに分解され得る。故に、特に、塩基性基は、例えば、光学液に活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O' - p - トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成される塩の分別結晶により、本発明の化合物をそれらの光学アンチポードに分解するために用いられ得る。ラセミ体生成物はまた、キラルクロマトグラフィーにより、例えばキラル吸着剤を用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によっても分解され得る。

30

【0155】

本発明の化合物は、遊離形、その塩形態、またはそのプロドラッグ誘導体で得られる。

【0156】

塩基性基および酸性基の両方が同一分子内に存在するとき、本発明の化合物はまた、分子内塩、例えば、双性イオン分子を形成し得る。

【0157】

本発明はまた、インビボで本発明の化合物に変換される、本発明の化合物のプロドラッグを提供する。プロドラッグは、対象にプロドラッグの投与後に本発明の化合物に変換される、加水分解、代謝などのインビボでの生理作用により化学的に修飾される活性または不活性な化合物である。プロドラッグの作製および使用に関する好適性および技術は、当業者によく知られている。プロドラッグは、2種の非排他的なカテゴリー、生物学的前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに概念的に分けられ得る。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)を参照。一般的に、生物学的前駆体プロドラッグは、不活性であるか、または対応する活性剤化合物と比較して低い活性を有する化合物であり、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解により活性形態に変換される。活性剤形態および何れかの遊離生成物は両方とも、許容される低毒性であるべきである。

40

【0158】

担体プロドラッグは、輸送のための部分を含む、例えば作用部位 (複数可) への取り込み、および／または局所送達を改善する薬物化合物である。そのような担体プロドラッグ

50

として望ましくは、薬物部分と輸送部分との間の結合が共有結合であり、プロドラッグは、不活性であるか、または薬物化合物よりも低活性であり、そして何れかの遊離輸送部分が、許容される非毒性である。輸送部分が吸収の増大を目的とするプロドラッグに関して、典型的に、輸送部分の遊離が迅速であるべきである。他の場合においては、持続放出を提供する部分、例えば、あるポリマーまたは他の部分、例えばシクロデキストリンの利用が好ましい。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性の1個以上を改善するために用いられ得る：増大した親油性、増大した薬理作用時間、増大した部位特異性、低減した毒性および拒絶反応、ならびに／または製剤の改善（例えば、安定性、水溶解性、望ましくない官能特性もしくは生理化学的特性の抑制）。例えば、親油性は、（a）親油性カルボン酸（例えば、少なくとも1個の親油性部分を有するカルボン酸）を有するヒドロキシ基、または（b）親油性アルコール（例えば、少なくとも1個の親油性部分を有するアルコール、例えば脂肪族アルコール）を有するカルボン酸基のエステル化により増大され得る。

10

【0159】

例示的プロドラッグは、例えば遊離カルボン酸のエステルならびにチオール、S-アシル誘導体およびアルコールもしくはフェノールおよびO-アシル誘導体であり、ここでアシルは、本明細書に定義の意味を有する。好適なプロドラッグはしばしば、当技術分野で常用される、生理的条件下で加溶媒分解により親カルボン酸に変換され得る薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノーもしくはジ置換低級アルキルエステル、例えばω-（アミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル）-低級アルキルエステル、α-（低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル）-低級アルキルエステル、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどが好ましい。加えて、アミンは、エステラーゼにより切断されて、インビボで遊離薬剤およびホルムアルデヒドを遊離する、アリールカルボニルオキシメチル置換誘導体として遮蔽されている（Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)）。さらに、イミダゾール、イミド、インドールなどのような酸性NH基を含む薬物は、N-アシルオキシメチル基で遮蔽されている（Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)）。ヒドロキシ基は、エステルおよびエーテルとして遮蔽されている。EP039,051 (Sloan and Little)は、マンニッヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの製造法および使用法を開示する。

20

30

【0160】

さらに、本発明の化合物（その塩を含む）はまた、水和物の形態で得られ得るか、または結晶化のために用いられる他の溶媒を含んでよい。

【0161】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、経口投与、非経腸投与および直腸投与などのような特定の投与経路用に剤形され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒、粉末もしくは坐薬を含むが、これに限定されない）で、または液体形態（溶液、懸濁液もしくはエマルジョンを含むが、これに限定されない）で製造され得る。該医薬組成物は、滅菌のような常套の製薬工程を行われ、かつ／または常套の不活性希釈剤、滑剤もしくは緩衝剤、ならびに防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などのアジュバントを含み得る。

40

【0162】

典型的に、該医薬組成物は、活性成分を以下のものと共に含む錠剤およびゼラチンカプセルである。

a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール；（錠剤用でもある）

50

c) 結合剤、例えばマグネシウムケイ酸アルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガcant、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン；（要すれば）

d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および／または

e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤。

錠剤は、当技術分野で公知の方法によりフィルムコーティングまたは腸溶コーティングされてもよい。

【0163】

経口投与に適当な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシルの形態で、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用用に意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の何れかの方法に従い製造され、かかる組成物は、薬学的に洗練され、かつ美味しい製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1個以上の薬物を含んでいてよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適当な無毒の薬学的に許容される賦形剤と混合して含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えば、コーンデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンもしくはアカシア；および、平滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされないか、または胃腸管における崩壊および吸収の遅延のために公知の技術によりコーティングされ、それ故に、長時間の持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリンもしくはジステアリン酸グリセリルのような遅延物質が用いられ得る。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとしてか、または活性成分が、水性もしくは油性媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして、存在し得る。

【0164】

任意の注射用組成物は、等張水溶液または懸濁液、および脂溶性エマルジョンまたは懸濁液から有利に製造される坐剤である。該組成物は滅菌可能であり、かつ／または保存剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する塩、および／または緩衝剤のようなアジュバントを含んでよい。加えて、それらはまた他の治療的に価値のある物質を含んでいてよい。該組成物は、各々慣用の混合、造粒またはコーティング法に従い製造され、約0.1－75%、または約1－50%の活性成分を含む。

【0165】

経皮投与に適当な製剤は、有効量の本発明の化合物を担体と共に含む。経皮送達に好適な担体には、宿主の皮膚の通過を補助するため、吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により、化合物を宿主の皮膚に制御された所定の速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む帯具の形態である。

【0166】

例えば皮膚および眼への、局所投与に適当な組成物には、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、または例えばエアロゾルによる送達のためのスプレー製剤などが含まれる。かかる局所送達系は、特に、例えば日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどの予防的使用を目的とした、例えば皮膚癌の処置のための皮膚適用に適し得る。故に、それらは、特に、当技術分野で公知の化粧品を含む局所製剤における使用に適する。それらには、可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤が含まれ得る。

【0167】

本明細書で用いる通り、局所適用はまた、吸入または経鼻適用に用いられ得る。それら

10

20

30

40

50

は、都合よくは、好適な噴射剤の使用の有無下で、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独でか、混合物として、例えばラクトース、または混合成分粒子、例えば、リン脂質との乾燥混合物）の形態で、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で送達され得る。

【0168】

本発明はさらに、水分が任意の化合物の崩壊を促進し得るため、活性成分として本発明の化合物を含む無水の医薬組成物および投与剤形を提供する。

【0169】

本発明の無水医薬組成物および投与剤形は、無水または低湿度の成分、ならびに低水分または低湿度条件を用いて製造され得る。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように、製造および貯蔵されるべきである。従って、無水組成物は、好ましくは、適当な製剤キットに含まれ得るような、浸水を防ぐことが知られている物質を用いてパッケージングされる。適当なパッケージングの例には、密封ホイル、プラスチック、単位投与容器（例えば、バイアル）、プリスターパッケージ、およびストリップパッケージが含まれるが、これらに限定されない。

【0170】

本発明はさらに、活性成分としての本発明の化合物が分解し得る速度を遅くする1個以上の物質を含む医薬組成物および投与剤形を提供する。本明細書中、“安定化剤”と称されるかかる物質には、アスコルビン酸、pH緩衝剤または緩衝塩などのような抗酸化剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0171】

意外にも、今回、式(I)の化合物は、有利な薬理学的特性を有し、一方のp53と、他方のp53に結合し得るMDM2および／またはMDM4またはその変異体（とりわけ、発癌性変異体）との結合相互作用（本明細書中、p53／MDM2およびp53／MDM4の相互作用またはp53／MDM2相互作用単独も意味する）を妨げることが見出された。

【0172】

本発明の別の態様において、本明細書の式(I)の化合物、またはその互変異性体、および／またはN-オキシド、および／または薬学的に許容される塩、および少なくとも1個の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0173】

本発明の別の態様において、MDM2および／またはMDM4、またはその変異体の活性を調節する方法であって、治療的有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその互変異性体、および／またはN-オキシド、および／または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0174】

別の態様において、本発明は、MDM2および／またはMDM4、またはその変異体の活性を調節する、対象における障害または疾患の処置方法であって、治療的有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその互変異性体、および／またはN-オキシド、および／または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。特に、該障害または疾患は、増殖性疾患から選択される。

【0175】

式(I)の化合物およびその塩の、相互作用に影響するモジュレーターとしての有効性は、WO98/01467に記載の通りに（とりわけ、アッセイに関して、それを参照により本明細書中に包含させる）、または好ましくは以下の通りに証明され得る：

【0176】

蛍光偏光アッセイ

p53-Hdm2相互作用の阻害を、蛍光偏光により測定する。蛍光偏光は、均一な懸濁液中の分子の回転運動を測定する。このアッセイに関して、Hdm2タンパク質（アミノ酸2-188）を、結合しているHdm2に対して最適化されたCy5標識したp53

10

20

30

40

50

由来のペプチドと結合させる (J. Med. Chem. 2000, 43, 3205-3208)。線形の偏光による Cy 5 蛍光リガンドの励起により、ペプチドはより速く回転し、垂直に偏光した光を発する。ペプチドが Hdm 2 に結合するとき、回転は失速し、垂直な成分は減少し得る。Hdm 2 の p 5 3 結合部位に結合する阻害分子によるペプチド-Hdm 2 複合体の形成の崩壊は、ペプチドのより速い回転をもたらす結果となる。レシオメトリックな偏光アッセイ読み出しは、励起光の偏光に関して、蛍光の平行方向および垂直方向の成分から計算される。

【0177】

試験を、反応緩衝液 (PBS、0.1% CHAPS、1mM DTT (ジチオスレイトール)) 中、31.5 μ l の Hdm 2 (2-188) (終濃度 3 nM) とジメチルスルホキシド (DMSO) (10% 終濃度) で希釈した 7 μ l の化合物を合わせて行う。溶液を、室温で 5 分間、予めインキュベートし、次いで、31.5 μ l の反応緩衝液中ペプチド (終濃度 1 nM) を添加し、さらに 5 分間インキュベートする。20 μ l の最終容量 (トリプリケート) を、小容量の黒色 384 ウェルプレート (Greiner Bio-One GmbH, Frickhausen, Germany) に分配する。サンプルの測定のため、以下の設定で Analyst AD multimode microplate reader (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA, USA) を用いる: ダイクロイックミラー 650 nm、励起 630 nm、放射 695 nm。生の値を、DMSO 対照の値として現し、バックグラウンド (Hdm 2 ではないペプチドを含む反応緩衝液) を、初めに生の値から差し引く。IC50 値を、XLFit を用いて曲線に適合させて計算する。特に他に特記しない場合、反応材は、Sigma Chemical Co から購入する。

10

20

【0178】

本発明に記載される化合物は、約 0.0003 ないし 60 μ M、好ましくは 0.0003 ないし 25 μ M、より好ましくは 0.0003 ないし 10 μ M の IC50 で、p 5 3-Hdm 2 相互作用の阻害を示す。

【0179】

時間分解蛍光エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイ

p 5 3-Hdm 2 と p 5 3-Hdm 4 の相互作用の阻害は、時間分解蛍光エネルギー転移 (TR-FRET) により測定する。蛍光エネルギー転移 (または蛍光共鳴エネルギー転移) は、供与体および受容体蛍光分子間のエネルギー転移を記載する。このアッセイに関して、C 末端ビオチン部分で標識した、MDM 2 タンパク質 (アミノ酸 2-188) および MDM 4 タンパク質 (アミノ酸 2-185) を、供給体フルオロフォアとして作用するユーロピウム標識したストレプトアビジン (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA) と組み合わせて用いる。p 5 3 由来の、Cy 5 標識したペプチド Cy 5-TFSDLWKLL (p 5 3 aa 18-26) がエネルギー受容体である。供給分子の 340 nm での励起により、MDM 2 または MDM 4 と p 5 3 ペプチドとの結合相互作用が、エネルギー転移を誘導し、665 nm での受容体放出波長での増大した反応をもたらす。MDM 2 または MDM 4 の p 5 3 結合部位に結合する阻害分子によって、p 5 3-MDM 2 または p 5 3-MDM 4 複合体の形成の崩壊が、615 nm での増大した供与体放出をもたらす。レシオメトリックな FRET アッセイ読み出しは、時間分解されたモード (カウント値 665 nm / カウント値 615 nm x 1000) で測定される 2 つの異なる蛍光シグナルの生データから計算される。

30

40

【0180】

試験を、白色 1536w マイクロタイタープレート (Greiner Bio-One GmbH, Frickhausen, Germany) 中、反応緩衝液 (PBS、125mM NaCl、0.001% Novexin (タンパク質の溶解性および安定性を増大するために設計された、炭水化物ポリマーからなる (Novexin ポリマー); Novexin Ltd., Cambridgeshire, United Kingdom)、ゼラチン 0.01%、0.2% Pluronic (酸化エチレンおよび酸化プロピレン、BASF 由来のブロックコポリマー、Ludwigshafen, Germany)、1mM DTT) 中、90% DMSO / 10% H₂O (3.2% 最終 DMSO 濃度) で希釈し

50

た100n1の化合物を2μ1のユーロピウム標識したストレプトアビジン（終濃度2.5nM）と合わせ、次いでアッセイ緩衝液（終濃度10nM）で希釈した0.5μ1のMDM2-BioまたはMDM4-Bioを添加して行う。溶液を、室温で15分間、予めインキュベートし、次いで、アッセイ緩衝液（終濃度20nM）で希釈した0.5μ1のCy5-p53ペプチドを添加する。プレートを読み出す前に、室温で10分間インキュベートする。サンプルの測定に関して、Analyst GT マルチモード・マイクロプレートリーダー（Molecular Devices）を以下の設定で用いる：ダイクロイックミラー 380nm、励起 330nm、放射供与体 615nmおよび放射受容体 665nm。IC50値を、Xfitを用いて曲線に適合させて計算する。特に他に特記しない場合、反応材は、Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USAから購入する。

10

【0181】

本発明はまた、上記のアッセイの新規局面に関する。

本発明に記載の化合物は、好ましくは、0.005ないし100μM、例えば10nMないし50μM、好ましくは<10μM、より好ましくは<1μMのIC50値でp53-Hdm2相互作用の阻害を示す。

【0182】

本発明に記載の化合物は、好ましくは、0.005ないし100μMのIC50値でp53-Hdm4相互作用の阻害を示す。

本発明の代表的化合物による、p53-Hdm2およびp53-Hdm4の阻害を、以下の表2に示す。

20

【0183】

遊離形または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物のp53/MDM2および/またはp53/MDM4相互作用に対する阻害効果を考慮して、該化合物は、増殖性および/または炎症性状態のような、記載される、MDM2および/またはMDM4、またはそれらの変異体それぞれの活性（通常の活性、またはとりわけ過剰活性を含む）、例えば、P53/MDM2相互作用の活性によって仲介される状態、および/またはp53/MDM2相互作用の阻害に応答する（とりわけ、治療的に有益な方法における意味）状態、最もとりわけ、以下に記載の疾患または障害の処置に有用である。

【0184】

式(I)の化合物は、式(I)の化合物での処置に応答する疾患または障害の処置における使用に好ましく、とりわけ、細胞周期の調節異常またはとりわけアポトーシスに基づく疾患：例えば、免疫系が関与する疾患、例えば、移植の結果としての自己免疫疾患または免疫疾患（リウマチ性関節炎、移植片-対-宿主疾患、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、橋本甲状腺炎（thyreoiditis）、多発性筋炎）、慢性炎症状態、例えば、喘息、骨関節症、アテローム性動脈硬化症、クローン病または皮膚の炎症性もしくはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、天疱瘡、後天性表皮水疱症、または他の皮膚の炎症性もしくはアレルギー性状態、過増殖障害（例えば、リー・フラウメニ症候群、癌または腫瘍疾患、例えば良性または悪性腫瘍、肉腫、例えば脂肪肉腫、横紋筋肉腫または骨の癌、例えば、骨肉腫、癌腫、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、胸、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣または甲状腺の癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、消化器系の癌、とりわけ結腸癌または結腸直腸腺癌、頭頸部の腫瘍、黒色腫、前立腺肥大、新生物形成、上皮性特性の新生物形成、白血病またはリンパ腫、例えばB-またはT-細胞起源のもの、および他の臓器における転移）、ウイルス感染（例えば、ヘルペス、パピローマ、HIV、カポジ、ウイルス性肝炎）、または他の疾患、例えば、p53/MDM2および/またはp53/MDM4相互作用が調節異常された疾患、および/またはp53/MDM2相互作用および/またはp53/MDM4相互作用の阻害に応答する疾患、から選択される疾患または障害の処置における使用に好ましい。

30

40

【0185】

50

本発明は、とりわけ、上記および下記の疾患の1種以上の処置における式(I)の化合物(または、式(I)の化合物を含む製剤)の使用に関し、ここで、該疾患(複数可)は、(有益な方法で、例えば、完全な治癒または寛解に至るまでのその症状の1種以上の部分的または完全な除去により)p53/MDM2相互作用の阻害に応答し、とりわけそこで関与するMDM2またはMDM4および/またはそれらの変異体は、(例えば、過剰発現、変異などによる他の調節機序に照らして)不十分な活性または正常活性より高い活性を示す。

【0186】

本発明はまた、細胞を、アポトーシスおよび/または細胞周期遅延もしくは停止の誘導因子のような1種以上のさらなる薬学的活性剤に感受性にするため、および1種以上の他の化学療法剤での処置前での細胞周期遅延もしくは停止の誘導からの正常細胞の化学的保護剤に感受性にするための、細胞周期の遅延、または好ましくは停止および/または未だ機能するp53もしくはその変異体を含む細胞におけるアポトーシスを誘導するための式(I)の化合物の使用、正常細胞を化学療法剤および/または処置剤に対して耐性をするための使用、および/または粘膜炎、口内炎、口内乾燥症、消化器系障害および/または脱毛症に至る副作用のような、化学療法剤または処置剤の毒性副作用から細胞を保護するための使用にも関する。

【0187】

すべてのこれらの局面は、本発明の好ましい態様である。

インビボでの式(I)の化合物の抗腫瘍活性を証明し得る実験もある。

【0188】

例えば、ヒト骨肉腫SJS A-1腫瘍を皮下移植したfemale Harlan (Indianapolis, Indiana, USA) 無胸腺nu/nuマウスを、p53/MDM2相互作用阻害剤の抗腫瘍活性を決定するために用い得る。0日目に、peroral Forene^(登録商標)(1-クロロ-2,2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル、Abbot, Wiesbaden, Germany) 麻酔下の動物に、 3×10^6 細胞を動物の左脇腹の皮膚下に注入する。腫瘍が100 mm³容量に達したとき、マウスを6-8匹の動物毎に無作為にグループ分けし、処置を開始する。処置は、1日2回(またはより少ない回数)の、記載の容量で好適なビークル中、式(I)の化合物の経口、静脈内または腹腔内投与を2-3週間かけて行う。腫瘍を、ノギスで1週間に2回計測し、腫瘍の容量を計算する。

【0189】

細胞株SJS A-1の代用として、例えば以下の他の細胞株もまた、同様の方法で用いられ得る。

- ・HCT116結腸癌腫細胞株(ATCC No. CCL-247) ;
- ・LNCaPクローンFGC前立腺癌腫細胞株(ATCC No. CRL-1740) ;
- ・RKO結腸癌腫細胞株(ATCC No. CRL-2577) ;
- ・HT1080線維肉腫細胞株(ATCC No. CCL-121) ;
- ・A375悪性黒色腫細胞株(ATCC No. CRL-1619) ;
- ・NCI-H460大細胞肺癌腫細胞株(ATCC No. HTB-177) ;
- ・JEG-3絨毛癌腫(ATCC No. HTB-36)
- ・ZR-75-1乳管癌腫(ATCC No. CRL-1500)。

【0190】

式(I)の化合物はまた、他の抗増殖性化合物と組み合わせて有利に用いられ得る。かかる抗増殖性化合物には、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管作用化合物；アルキル化化合物；ヒストン脱アセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；RAD001のようなmTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする/減少させる化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミ

ノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的反応修飾剤；H C D 1 2 2のような抗増殖抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；R a s 発癌性イソ型の阻害剤；テロメラゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；フルダラビンのような、血液系悪性疾患の処置に用いる化合物；P K C 4 1 2のような、F l t - 3の活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物；1 7 - A A G（1 7 - アリルアミノゲルダナマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7）、1 7 - D M A G（1 7 - ジメチルアミノエチルアミノ- 1 7 - デメトキシゲルダナマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5）、I P I - 5 0 4、Conforma TherapeuticsからのC N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、C N F 1 0 1 0、およびA U Y 9 2 2のような、H s p 9 0 阻害剤；テモゾロミド（T E M O D A L（商標））；GlaxoSmithKlineからのS B 7 1 5 9 9 2またはS B 7 4 3 9 2 1、またはCombinatoRxからのペンタミジン／クロルプロマジンのような、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤；B E Z 2 3 5のようなP I 3 K阻害剤；R A F 2 6 5のようなR A F阻害剤；Array PioPharmaからのA R R Y 1 4 2 8 8 6、AstraZenecaからのA Z D 6 2 4 4、PfizerからのP D 1 8 1 4 6 1、ロイコボリン、E D G 結合剤、抗白血病化合物、リボスクレオチドレダクターゼ阻害剤、S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、アポトーシスの調節剤、抗増殖抗体のようなM E K 阻害剤、または他の化学療法化合物が含まれるが、これらに限定されない。さらに、別のまたは加えて、それらは、外科手術、電離放射線法、光線力学的療法、移植術を含む他の腫瘍処置法と組み合わせて、例えば、コルチコステロイド、ホルモンと共に用いられ得るか、または放射線増感剤としても用いられ得る。また、抗炎症処置および／または抗増殖処置において、抗炎症剤との併用が包含される。抗ヒスタミン剤原薬、気管支拡張剤、N S A I Dまたはケモカイン受容体のアンタゴニストとも併用し得る。

【0191】

本明細書で用いる用語“アロマターゼ阻害剤”は、エストロゲン産生を阻害し、すなわち基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールそれぞれへの変換を阻害する化合物に関する。該用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピラドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商品名A R O M A S I Nの下に市販される形態で例えば投与され得る。フォルメスタンは、例えば、商品名L E N T A R O N（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。ファドロゾールは、例えば、商品名A F E M A（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。アナストロゾールは、例えば、商品名A R I M I D E X（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。レトロゾールは、例えば、商品名フェマーラまたはF E M A R（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。アミノグルテチミドは、例えば、商品名O R I M E T E N（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せ剤は、特に、ホルモン受容体陽性の腫瘍、例えば乳癌の処置に有用である。

【0192】

本明細書で用いる用語“抗エストロゲン”は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用を遮断する化合物に関する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを含むが、これに限定されない。タモキシフェンは、例えば、商品名N O L V A D E X（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。塩酸ラロキシフェンは、例えば商品名E V I S T A（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。フルベストラントは、U S 4, 6 5 9, 5 1 6に記載の通り製剤され得るか、または例えば商品名F A S L O D E X（商標）の下に市販される形態で例えば投与され得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せ剤は、特に、エストロゲン受容体陽性の腫瘍、例えば乳癌の処置に有用である。

【0193】

本明細書で用いる用語“抗アンドロゲン”は、男性ホルモンの生物学的作用を阻害し得

る何れかの物質に関し、ピカルタミド（CASODEX（商標））を含むが、それに限定されず、それは例えばUS 4, 636, 505に記載の通りに製剤され得る。

【0194】

本明細書で用いる用語“ゴナドレリンアゴニスト”は、アバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これに限定されない。ゴセレリンは、US 4, 100, 274に開示され、かつ例えば商品名ZOLADEX（商標）の下に市販されている形態で投与され得る。アバレリクスは、例えば、US 5, 843, 901に開示される通りに製剤され得る。

【0195】

本明細書で用いる用語“トポイソメラーゼI阻害剤”は、トポテカン、ギマテカン（gimatecan）、イリノテカン、カンプトテシンおよびその類縁体、9-ニトロカンプトテシンおよびその高分子であるカンプトテシン結合PNU-166148（WO 99/17804の化合物A1）を含むが、それらに限定されない。イリノテカンは、例えば商品名CAMPTOSAR（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。トポテカンは、例えば商品名HYCAMTIN（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

【0196】

本明細書で用いる用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、アントラサイクリン系のドキソルビシン（リボソーム製剤、例えばCELYXを含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン（nemorubicin）、アントラキノンのミトキサトロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシン系のエトポシドおよびテニポシドを含むが、それらに限定されない。エトポシドは、例えば商品名ETOPPOS（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。テニポシドは、例えば商品名VM-26-BRISTOL（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。ドキソルビシンは、例えば商品名ADRIABLASTINまたはアドリアマイシン（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。エピルビシンは、例えば商品名FARMORUBICIN（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。イダルビシンは、例えば商品名ZAVEDOS（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。ミトキサトロンは、例えば商品名NOVANTRON（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

【0197】

本明細書で用いる用語“微小管作用化合物”は、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、とりわけ硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、とりわけ硫酸ビンクリスチン、ならびにビノレルビン、ディスコデルモライド、コルヒチンならびにエポチロンおよびその誘導体、例えば、エポチロンBまたはDまたはその誘導体を含むが、それらに限定されない、微小管安定剤、微小管不安定剤および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば、タキソール（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。ドセタキセルは、例えば商品名タキソテールの下に市販されている形態で例えば投与され得る。硫酸ビンブラスチンは、例えば商品名VINBLASTIN R.P.（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。硫酸ビンクリスチンは、例えば商品名FARMISTIN（商標）の下に市販されている形態で例えば投与され得る。ジスコデルモリドは、例えばUS 5, 010, 099に開示の通りに得られる。また、WO 98/10121、US 6, 194, 181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461およびWO 00/31247に開示されるエポチロン誘導体も包含される。とりわけ、エポチロンAおよび／またはBが好ましい。

【0198】

本明細書で用いる用語“アルキル化化合物”には、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア（BCNUまたはGladel）が含まれるが、それらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商品名CYCLOSTIN（商

標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。イホスファミドは、例えば商品名 H O L O X A N (商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

【0199】

本明細書で用いる用語“抗新生物代謝拮抗剤”は、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、5-アザシチジンおよびデシタビンのようなDNA脱メチル化化合物、メトトレキサートおよびエダトレキサート、およびペメトレキセドのような葉酸アンタゴニストを含むが、これらに限定されない、カペシタビンは、例えば商品名 X E L O D A (商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。ゲムシタビンは、例えば商品名 G E M Z A R (商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

10

【0200】

本明細書で用いる用語“プラチン化合物”は、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、それらに限定されない。カルボプラチンは、例えば商品名 C A R B O P L A T (商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。オキサリプラチンは、例えば商品名 E L O X A T I N (商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

【0201】

本明細書で用いる用語“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする／減少させる化合物”；または“タンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的とする、減少させる、または阻害する化合物”；または“さらなる抗血管形成化合物”は、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、以下のものを含むが、これらに限定されない。

20

a) 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、とりわけ、PDGF受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；
b) 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子受容体 I (IGF-IR) の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、IGF-IRの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、とりわけ、IGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば、WO02/092599に開示される化合物、またはIGF-I受容体もしくはその増殖因子の細胞外ドメインを標的とする抗体；

30

【0202】

d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤；

e) Axl受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；

f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；

40

g) Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼ、すなわちC-kit受容体チロシンキナーゼ (PDGFRファミリーの一部) の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、c-Kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、とりわけc-Kit受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) c-Ab1ファミリーメンバー、それらの遺伝子融合産物 (例えば、BCR-Ablキナーゼ) および変異体の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、c-Ab1ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ (AMN107)；PD180970；AG957

50

; NSC 680410; ParkeDavisからの PD 173955; またはダサチニブ (BMS-354825);

【0203】

i) タンパク質キナーゼ C (PKC) およびセリン/スレオニンキナーゼの Raf ファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt および Ras/MAPK ファミリーメンバーのメンバー、および/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、とりわけ、US 5,093,330 に開示されるそれらのスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリン;さらなる化合物の例は、例えば UCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、ブリオスタチン1、ペリホシン;イルモホシン;RO 318220 および RO 320432;GO 6976;Issis 3521;LY 333531/LY 379196;WO 00/09495 に開示されるもののようなイソキノリン化合物;FTI;BEZ 235 (P13K 阻害剤) または AT 7519 (CDK 阻害剤) が含まれる;

10

【0204】

j) タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物には、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (商標)) またはチルホスチンが含まれる。チルホスチンは、好ましくは、低い分子量 ($M_r < 1500$) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、とりわけベンジリデンマロニトリルクラスまたは S-アリアルベンゼンマロンニトリルもしくは二基質キノリンクラスから選択される化合物、よりとりわけ、チルホスチン A23/RG-50810 からなる群から選択される何れかの化合物;AG 99;チルホスチン AG 213;チルホスチン AG 1748;チルホスチン AG 490;チルホスチン B44;チルホスチン B44 (+) エナンチオマー;チルホスチン AG 555;AG 494;チルホスチン AG 556、AG 957 および アダフォスチン (4- { [(2, 5-ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } -安息香酸アダマンチルエステル;NSC 680410、アダフォスチン) である;

20

【0205】

k) 受容体チロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリー (ホモ-またはヘテロ二量体としての EGF R、ErbB2、ErbB3、ErbB4) またはその変異体の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ EGF 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー (例えば、EGF 受容体、ErbB2、ErbB3 および ErbB4) を阻害する、または EGF もしくは EGF 関連リガンドに結合する、化合物、タンパク質または抗体であり、また特に、WO 97/02266 (例えば、実施例 39 の化合物)、または EP 0564409 号、WO 99/03854、EP 0520722 号、EP 0566226 号、EP 0787722 号、EP 0837063 号、US 5,747,498 号、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983、またとりわけ、WO 96/30347 (例えば、CP 358774 として知られている化合物)、WO 96/33980 (例えば、化合物 ZD1839)、および WO 95/03283 (例えば、化合物 ZM105180) において、一般的かつ具体的に開示されている、それらの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体;例えば、トラスツズマブ (Herceptin (商標))、セツキシマブ (Erbibitux (商標))、イレッサ、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 または E7.6.3、そして WO 03/013541 に開示されている 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン誘導体である;

30

40

【0206】

l) セリン/スレオニン mTOR キナーゼの活性/機能を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、mTOR キナーゼファミリーのメンバーを標的とする/阻

50

害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、RAD、RAD001、CCI-779、ABT578、SAR543、ラパマイシンおよびその誘導体／類似体、アリアド社(Ariad)製のAP23573およびAP23841、エベロリムス(サーティカン(CERTICAN))ならびにシロリムスである。治験中の新規増殖シグナル阻害剤であるサーティカン(CERTICAN)(エベロリムス、RAD)は、T細胞および血管平滑筋細胞の増殖を防ぐ；が含まれる。

【0207】

l) c-Met受容体の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、とりわけc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とする、またはHGFに結合する抗体；

m) PI3Kの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えばBEZ235またはBKM120；

n) サイクロン依存性キナーゼファミリーの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えばPD0332991。

【0208】

さらに、抗血管形成化合物は、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害とは関連のない、別の機序を有する化合物、例えば、サリドマイド(サロミド(THALOMID))およびTNF-470が含まれる。

【0209】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2AまたはCDC25の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【0210】

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えば、レチノイン酸、 α -、 γ -もしくは δ -トコフェロールまたは α -、 γ -もしくは δ -トコトリエノールである。

【0211】

本明細書で用いる用語“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”は、例えば、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX(商標))、ロフェコキシブ(VIOXX(商標))、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

【0212】

本明細書で用いる用語“ビスホスホネート”は、エチドロロン、クロドロロン、チルドロン、パミドロロン、アレンドロン、イバンドロン、リセドロロンおよびゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロロン酸”は、例えば、商品名DIDRONE(L(商標))の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“クロドロロン酸”は、例えば商品名BONEFOS(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“チルドロン酸”は、例えば商品名SKELID(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“パミドロロン酸”は、例えば商品名AREDIA(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“アレンドロン酸”は、例えば商品名FOSAMAX(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“イバンドロン酸”は、例えば商品名BONDRANAT(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“リセドロロン酸”は、例えば商品名ACTONEL(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。“ゾレドロロン酸”は、例えば商品名ZOMETHA(商標)の下に市販されている形態で例えば投与され得る。

【0213】

本明細書で用いる用語“mTOR阻害剤”は、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物、例えばシムロリムス(Rapamune(

10

20

30

40

50

登録商標))、エベロリムス(Certican(商標)またはAfinitor(商標))、CCI-779およびABT578に関する。

【0214】

本明細書で用いる用語“ヘパラーゼ阻害剤”は、ヘパリン硫酸分解を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を意味する。該用語は、PI-88を含むが、これに限定されない。

【0215】

本明細書で用いる用語“生物学的反応修飾剤”は、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロン γ を意味する。

【0216】

本明細書で用いる用語“Ras発癌性イソ型(例えばH-Ras、K-RasまたはN-Ras)の阻害剤”は、Rasの発癌活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、例えば、“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)を意味する。

【0217】

本明細書で用いる用語“テロメラーゼ阻害物質”は、テロメラーゼの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を意味する。テロメラーゼの活性を標的とする、低下するまたは阻害する化合物は、とりわけ、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0218】

本明細書で用いる用語“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を意味する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、例えば、ベンガミドまたはその誘導体である。

【0219】

本明細書で用いる用語“プロテオソーム阻害剤”は、プロテオソームの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を意味する。プロテオソームの活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物には、例えばボルテゾミブ(ベルケイド(商標))およびMLN 341が含まれる。

【0220】

本明細書で用いる用語“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または(“MMP”阻害剤)は、コラーゲンペプチド模倣体および非ペプチド模倣体阻害剤、テトラゾリル誘導体、例えば、ヒドロキサム酸ペプチド模倣体阻害剤 バチマスタットおよびその経口的に生物学的利用が可能な類縁体 マリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、それらに限定されない。

【0221】

本明細書で用いる用語“血液系悪性疾患の処置に用いる化合物”は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばmFMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；インターフェロン、1 β -D-アラビノフランシルシトシン(arac)およびブスルファン(bisulfan)；および、ALK阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0222】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、TKI258、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0223】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる用語“HSP90阻害剤”は、HSP90の内因性ATPase活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介するHSP90クライアントタンパク質を分解する、標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を含むが、これに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけHSP90のATPase活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン（17AAG）、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコールおよびHDAC阻害剤である。例えば、HSP90阻害剤はAUY922である。

【0224】

本明細書で用いる用語“アポトーシスの調節剤”は、Bcl2ファミリーメンバー（例えばABT-263）およびIAPファミリーメンバー（例えばAEG40826）の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；または、公知または未公知の作用機序によりアポトーシスを誘導する化合物（例えば、TRAIL抗体、DR5抗体）を含むが、これらに限定されない。

【0225】

本明細書で用いる用語“抗増殖性抗体”は、トラスツマブ（Herceptin（商標））、トラスツマブ-DM1、アービタックス（erbitux）、ペバシズマブ（Avasitin（商標））、リツキシマブ（リツキサン（商標））、PRO64553（抗CD40）、2C4抗体およびHCD122抗体（抗CD40）を含むが、これに限定されない。抗体とは、例えば、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の無傷の抗体から形成される多特異的抗体、ならびにそれらが所望の生物学的活性を示す限りの抗体断片を意味する。

【0226】

急性骨髄性白血病（AML）の処置に関して、式（I）の化合物は、標準的白血病治療と併用して、とりわけAMLの処置に用いられる治療と併用して用いられ得る。特に、式（I）の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはダウノルビジン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびPKC412のようなAMLの処置に有用な他の薬剤と併用して投与され得る。

【0227】

本明細書で用いる用語“抗白血病化合物”は、例えば、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である、Ara-C、ピリミジン類縁体を含む。また、ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン（6-MP）およびリン酸フルダラビンのプリン類縁体も含む。

【0228】

酪酸ナトリウムおよびヒドロキサミン酸サブエロイルアニリド（SAHA）のようなヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤の活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして公知の酵素の活性を阻害する。特定のHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228（以前はFR901228）、トリコスタリンA、WO02/22577に開示されるLDH589およびUS6,552,065に開示される化合物、特に、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたはその薬学的に許容される塩、とりわけ乳酸塩が含まれる。

【0229】

本明細書で用いる用語“ソマトスタチン受容体アンタゴニスト”は、オクトレオチドおよびSOM230（パシレオチド）のようなソマトスタチン受容体を標的とする、低下さ

10

20

30

40

50

せるまたは阻害する化合物を意味する。

【0230】

腫瘍細胞傷害法は、電離放射線のような方法を意味する。上記および下記の用語“電離放射線”は、電磁波（X線およびγ線等）または電磁粒子（αおよびβ粒子等）のいずれかを生じる電磁放射線を意味する。電磁放射線は、放射線治療を提供するが、これに限定されず、当技術分野で公知であるHellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)を参照のこと。

【0231】

本明細書で用いる用語“EDG結合剤”は、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラス、例えばFTY720を意味する。

10

【0232】

本明細書で用いる用語“リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤”は、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ara-C）、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン（とりわけ、ALLに対してara-Cと併用される）および／またはペントスタチンを含むが、これらに限定されない、ピリミジンまたはプリンヌクレオシド類縁体を意味する。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、とりわけ、ヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えばNandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)に記載の、PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8である。

20

【0233】

本明細書で用いる用語“S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤”は、US 5,461,076に開示される化合物を含むが、これに限定されない。

【0234】

また、特に、WO 98/35958に開示されるVEGFの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えばコハク酸塩、またはWO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819およびEP 0769947に記載のもの；Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)；Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)に記載のもの；Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998)に記載のもの；ならびにMordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)に記載のもの；WO 00/37502およびWO 94/10202に記載のもの；O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)に記載のアンジオスタチン；O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)に記載のエンドスタチン；アントラニル酸アミド；ZD 4190；ZD 6474；SU 5416；SU 6668；ベバシズマブ；または、抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、例えば、rhuma bおよびRHUFab、VEGFアプタマー、例えばマクジェン；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、アンギオジム（RPI 4610）およびベバシズマブ（Avastin（商標））も含む。

30

【0235】

本明細書に記載の“光線力学的療法”は、光感作化合物として公知の任意の化学物質を使用して、癌を処置するまたは予防する療法を意味する。光線力学的療法の例には、例えば、ビスダイン(VISUDYNE（商標）)およびポルフィマーナトリウムのような化合物での処置が含まれるが、これに限定されない。

【0236】

本明細書に用いる“血管新生抑制ステロイド”は、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-α-エピヒドロコルチゾール(11-α-epihydrocortisol)、コルテキソロン、17-α-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デス

50

オキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンのような、血管形成を阻止するまたは阻害する化合物を意味する。

【0237】

コルチコステロイドを含む移植片は、例えばフルオシノロン、デキサメサゾンのような化合物を意味する。

【0238】

“他の化学療法化合物”には、植物性アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的反応修飾剤、好ましくは、リンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；または、他のもしくは非公知の作用機序を有する種々の化合物もしくは化合物類が含まれるが、これに限定されない。

10

【0239】

コード番号、一般名または商品名で同定される活性化合物の構造は、現行版の標準概論“The Merck Index”またはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から得られる。

【0240】

本明細書の開示内に言及される参照の引用は何れも、引用された文献が、本発明の特許性に影響を与えることのない先行技術であることが認められ、理解され得る。

【0241】

製剤、使用および方法

20

式（I）の化合物と併用され得る上記の化合物は、上記の文献のような当技術分野で公知の方法で製造され、投与され得る。

本発明はまた、本明細書に記載の式（I）の化合物、および／またはそのN-オキシドもしくは互変異性体、および／またはかかる化合物の薬学的に許容される塩、またはその水和物または溶媒和物（全て、本明細書中、単に“式（I）の化合物”と称する）、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬品を提供する。

【0242】

式（I）の化合物は、単独で、または1種以上の他の治療用化合物と併用して投与され得て、可能性のある併用療法は、固定した組合せ剤の形態でか、または本発明の化合物および1種以上の他の治療用（予防用を含む）化合物を互いに別個にもしくは独立して投与するか、または固定した組合せ剤および1種以上の他の治療用化合物の併用投与により行う。式（I）の化合物は、単独で、またはとりわけ、腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫治療、光線療法、外科的介入、またはこれらの併用と組み合わせて投与され得る。長期療法は、上記の通り、他の治療法におけるアジュバント治療として等しく用いられ得る。他の可能性のある処置は、腫瘍緩解後の患者の状態の維持するための治療、またはさらに例えば危険にある患者における、化学的予防治療である。

30

【0243】

活性成分の用量は、タイプ、種、年齢、体重、性別、および患者の医学的状态；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎臓および肝臓機能；ならびに、用いる特定の化合物を含む種々の因子によって変わる。当分野の医師、臨床医または獣医は、該状態の進行を阻止する、無効にする、または停止するのに必要とされる薬剤の有効量を決定し、かつ処方することが容易に可能である。効果を得る範囲内に薬剤の濃度を達成するのに最適な正確さは、標的部位への薬剤の動的利用能に基づくレジメンを必要とする。これは、薬剤の分布、平衡化および排泄の考察を含む。

40

【0244】

約70 kg体重の温血動物、例えばヒトに投与される式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは、1日当たり、一人当たり、約3 mgないし約15 g、より好ましくは約10 mgないし約3 g、さらにより好ましくは約50 mgないし1.5 gであり、分割せずに1用量か、または個々の1回用量は例えば同一サイズであり得るように分割して、好ましくは2ないし4用量で、例えば2または3用量で投与される

50

。通常、小児は、成人の用量の半分を受容する。

【0245】

式（I）の化合物は、何れかの従来の経路で投与され得て、特に、例えば注射可能溶液または懸濁液の形態で非経腸的に、経腸的に、例えば、錠剤またはカプセルの形態で、例えば経口に、例えばローション、ゲル、軟膏またはクリーム等の形態で局所的に、または経鼻的にまたは坐薬形態で投与され得る。局所的投与は、例えば皮膚へのものである。局所投与のさらなる形態は、目へのものである。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に本発明の化合物を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することにより常套の方法で製造され得る。

【0246】

本発明はまた、有効量の、とりわけ上記の障害の処置に有効な量の、式（I）の化合物および／またはそのN-オキシドまたは互変異性体、および／または薬学的に許容される塩を、局所的、経腸的、例えば経口もしくは経直腸、または非経腸投与に適し、無機または有機物質であり、固体または液体であり得る1種以上の薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物にも関する。とりわけ希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、マンニトール、および／またはグリセロール、および／または滑剤および／またはポリエチレングリコールと共に活性成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセルは、経口投与に使用され得る。錠剤はまた、結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、例えばコーンデンプン、小麦デンプンもしくはライスデンプン、ゼラチン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および要すれば、崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム、および／または起沸性混合物、または吸着剤、色素、風味剤および甘味剤を含み得る。非経腸投与が可能な組成物または注射溶液の形態で本発明の薬理学的に活性な化合物を用いることも可能である。医薬組成物は、滅菌され得て、および／または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿式化合物および／または乳化剤、溶解剤、浸透圧を調節するための塩および／または緩衝液を含み得る。要すれば、他の薬理学的に活性な物質を含み得る本発明の医薬組成物は、それ自体公知の方法で、例えば常套の混合、造粒、糖化、溶解または凍結乾燥工程で製造され、活性成分（複数可）を約1%ないし99%、とりわけ約1%ないし約20%含む。

【0247】

さらに、本発明は、ヒト身体または動物の処置、とりわけ本明細書に記載の疾患の処置、最もとりわけ、かかる処置を要する患者における処置のための方法に用いるための、式（I）の化合物、および／またはそのN-オキシドまたは互変異性体、および／または薬学的に許容される塩を提供する。

【0248】

本発明はまた、とりわけ増殖性疾患、とりわけ癌の処置のための薬剤の製造のための、式（I）の化合物および／またはそのN-オキシドまたは互変異性体、および／または薬学的に許容される塩の使用に関する

【0249】

さらに、本発明は、p53/MDM2相互作用の阻害に応答する増殖性疾患の処置法に関し、かかる処置を必要とする温血動物に、とりわけ該疾患に対して量的に有効な量で、および／または該温血動物においてp53/MDM2相互作用を阻害し得る量で、式（I）の化合物（ここで、基および記号は、上記の意味を有する。）、および／またはそのN-オキシドまたは互変異性体、および／またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。

【0250】

さらに、本発明は、抗増殖効果に有効な量の上記の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的担体と共に含む、ヒトを含む温血動物における固形または体液形腫瘍の処置のための医薬組成物に関する。

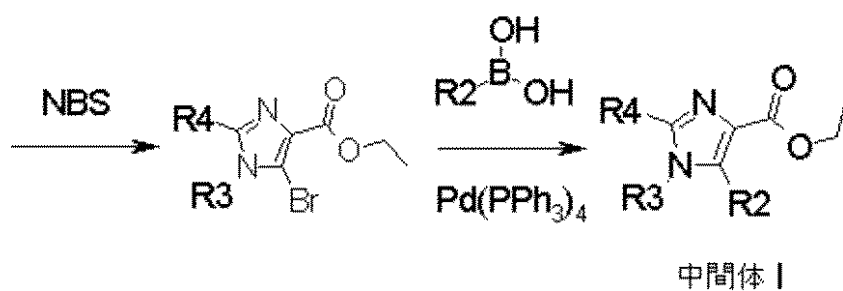
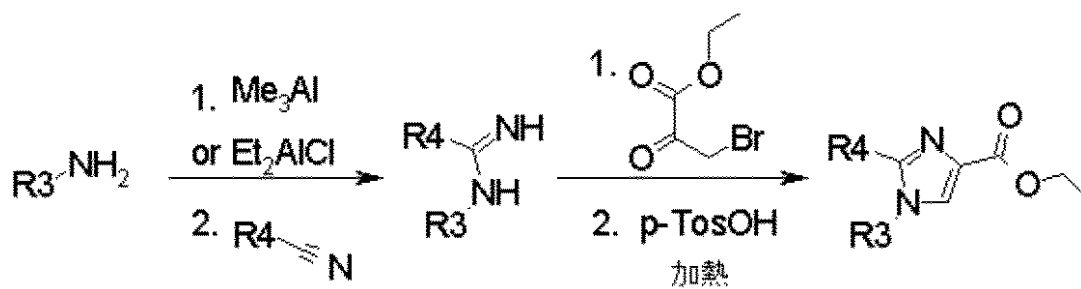
【0251】

式 (I) の化合物の合成

典型的に、式 (I) の化合物は、以下のスキームに従い製造され得る。

一般的合成スキーム 1 :

【化 8】

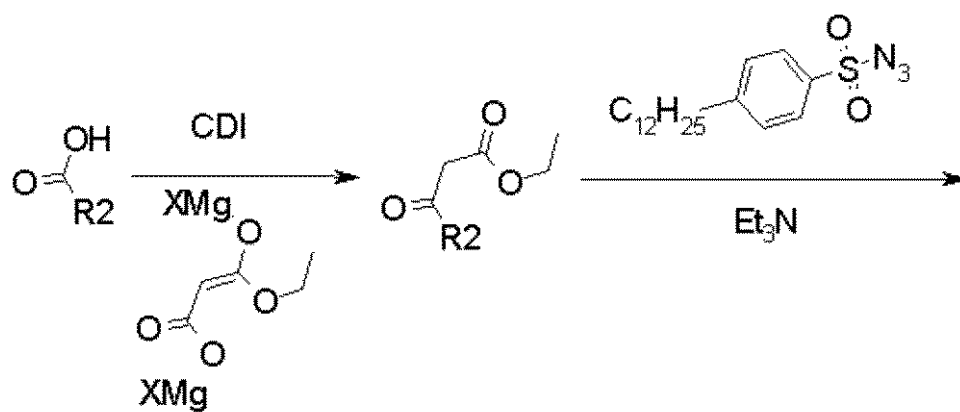


中間体 I が、既報の文献 WO 2005/009974、WO 2005/086836、WO 2005/087229、J. Med. Chem. 2005, 48, 2638-2645 に記載の方法に従い、主に製造された。

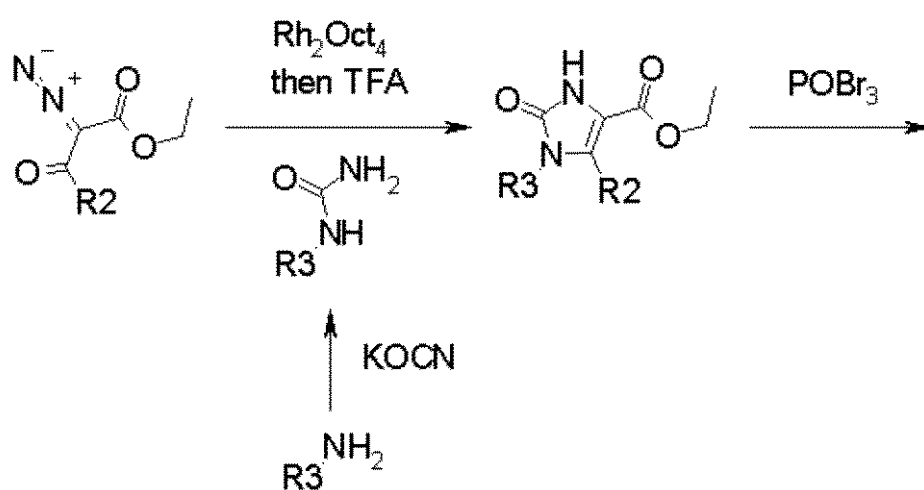
【0252】

一般的合成スキーム 2 :

【化 9】

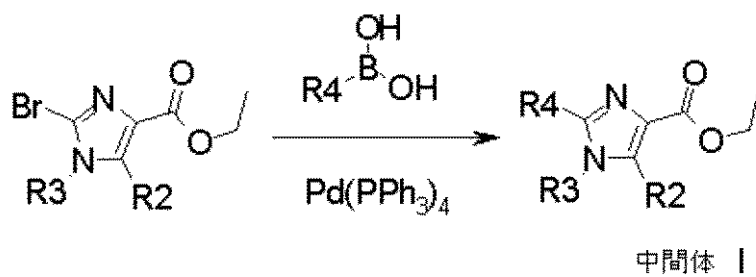


10



20

30

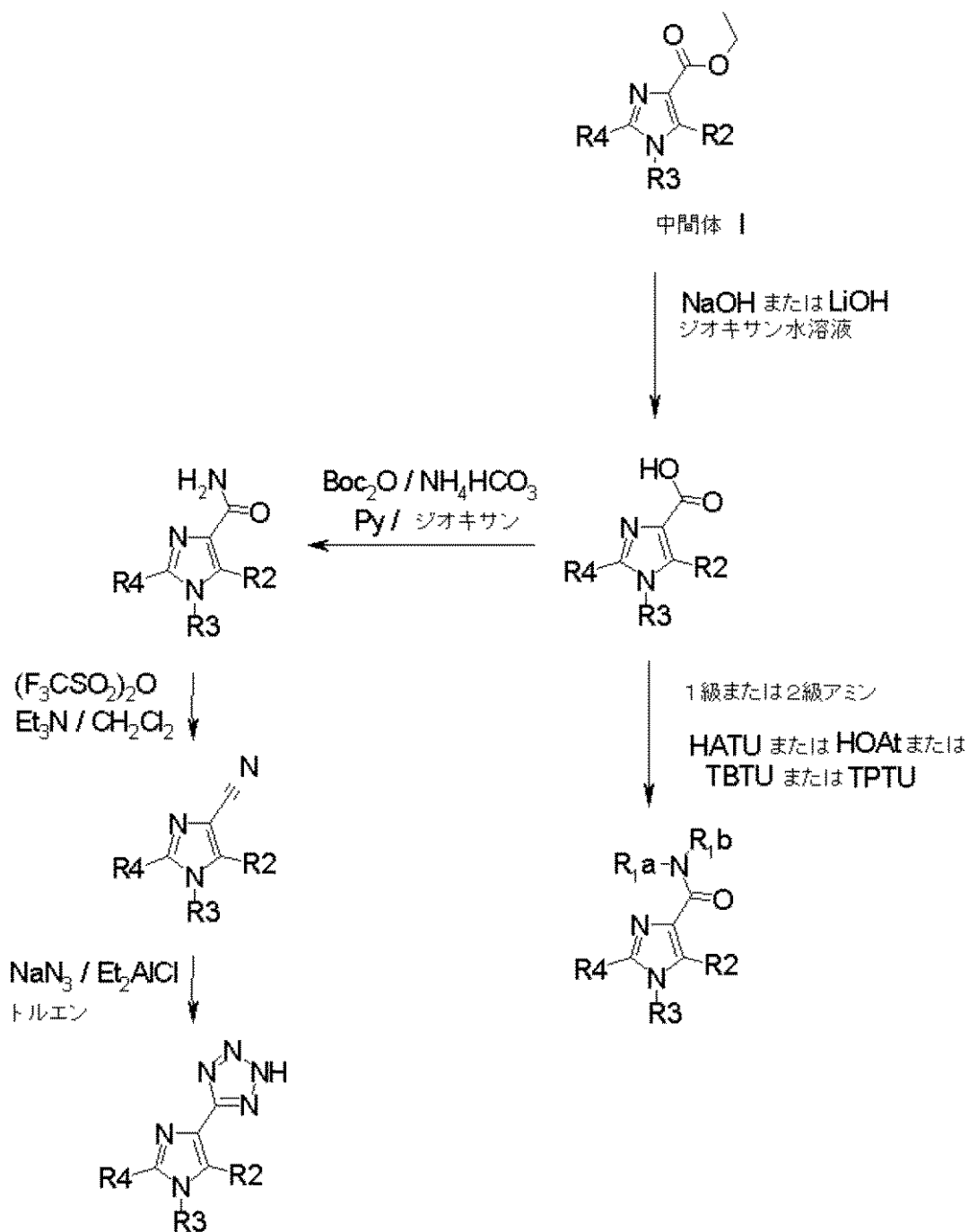


40

【 0 2 5 3 】

一般的合成スキーム 3 :

【化 10】



10

20

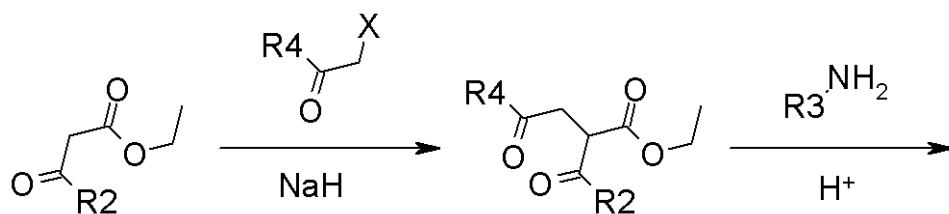
30

40

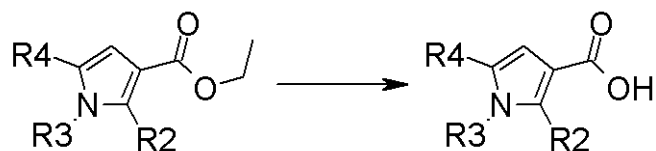
【0254】

一般的合成スキーム4：

【化 1 1】

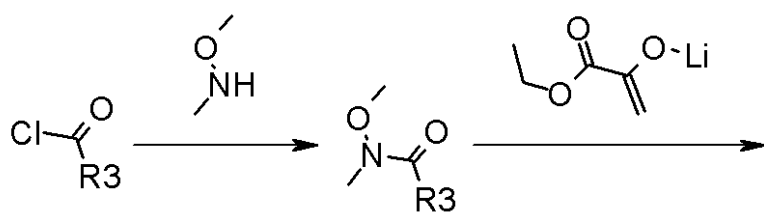


10

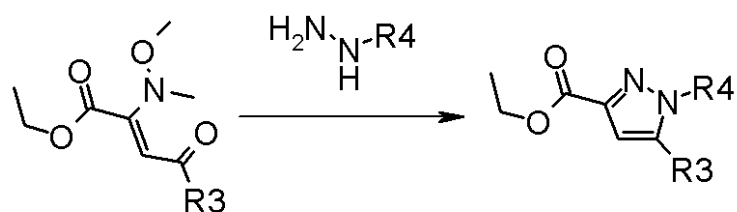


一般的合成スキーム 5 :

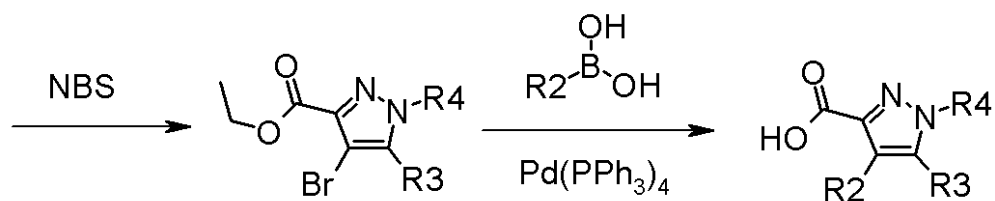
【化 1 2】



20



30

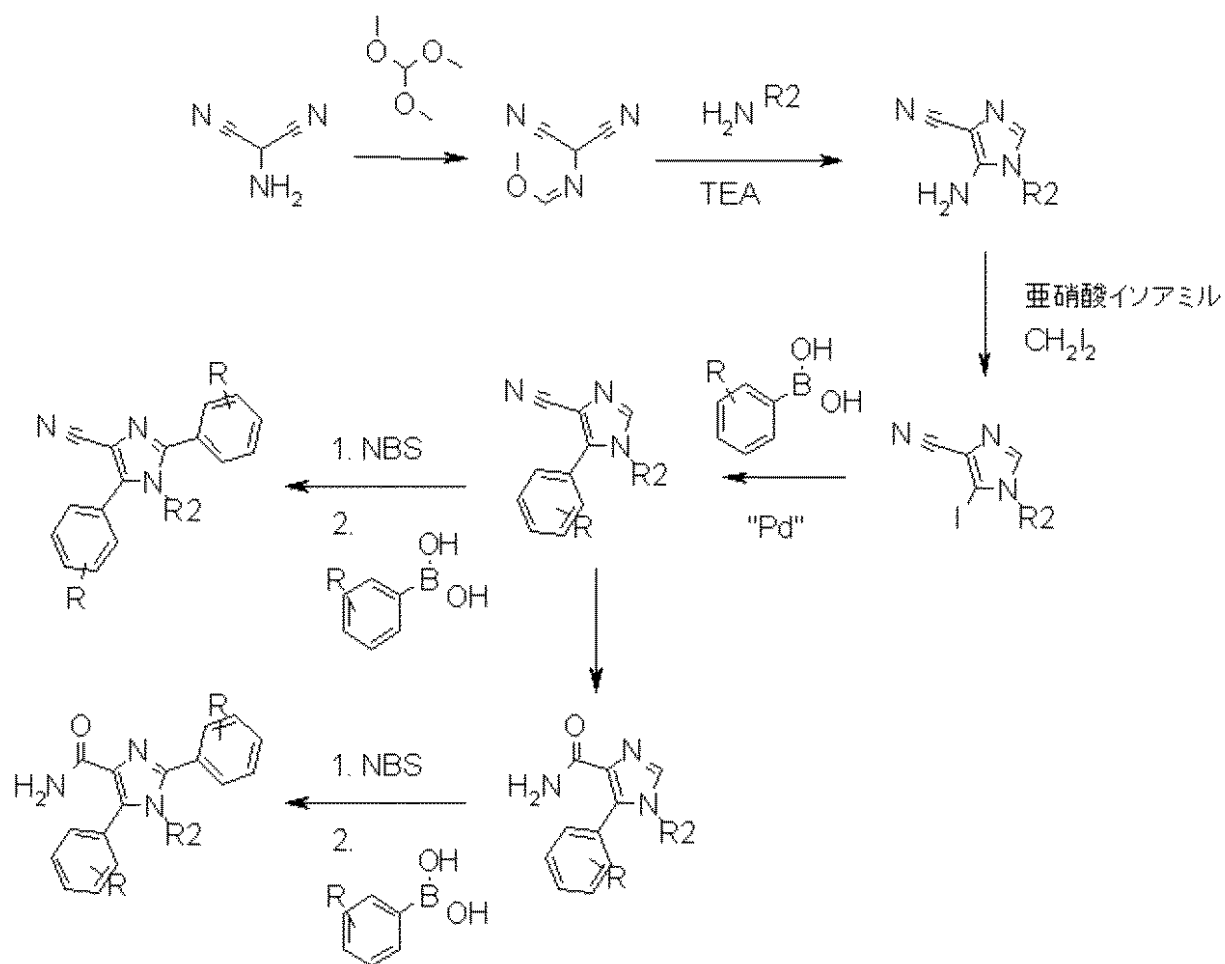


40

【 0 2 5 5】

一般的合成スキーム 6 :

【化 1 3】



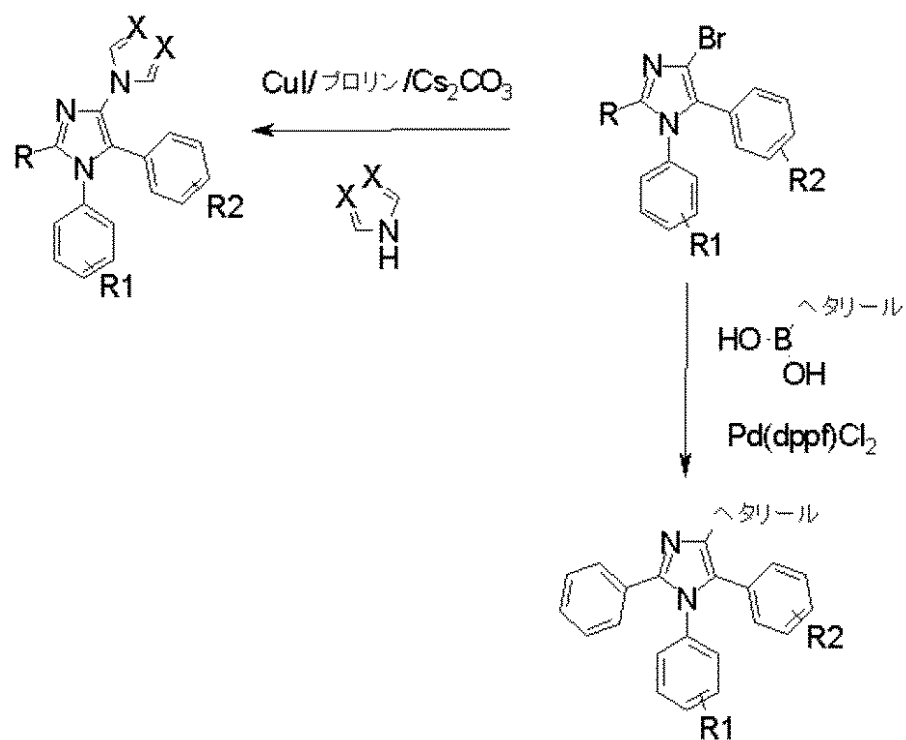
10

20

【 0 2 5 6】

一般的合成スキーム 7 :

【化 1 4】



30

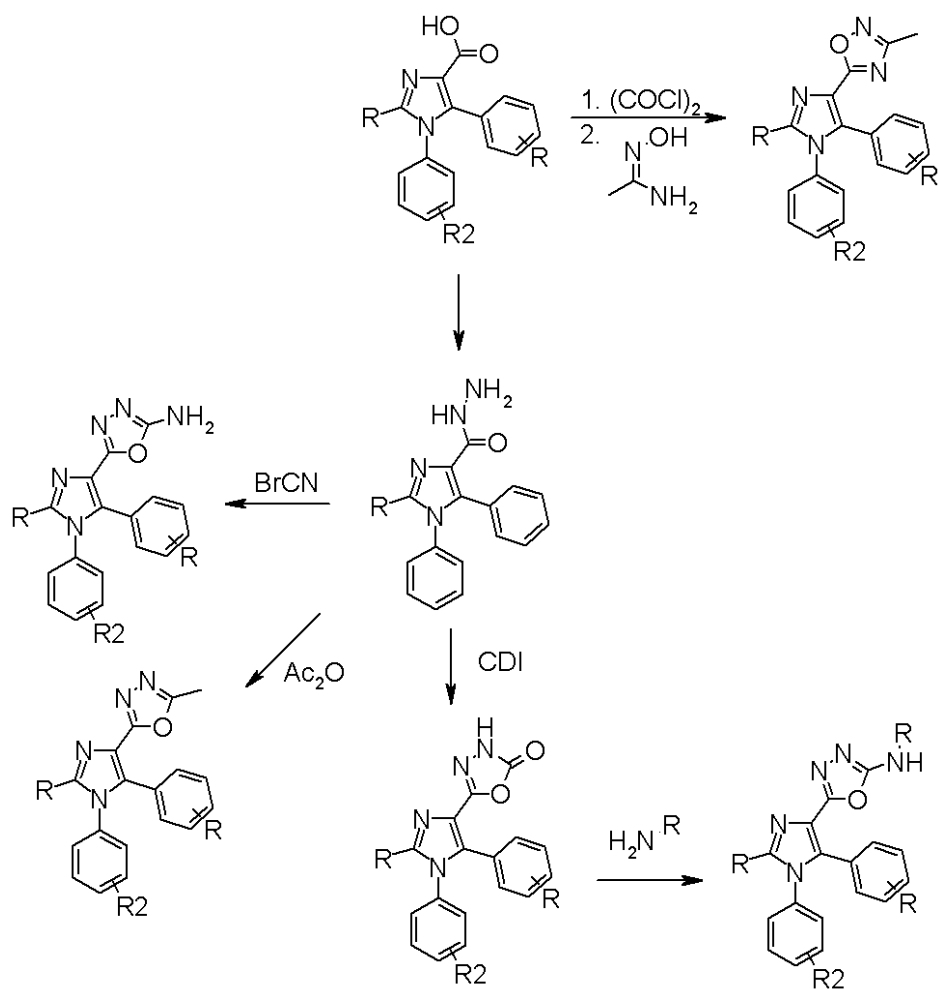
40

50

【0257】

一般的合成スキーム 8 :

【化15】



10

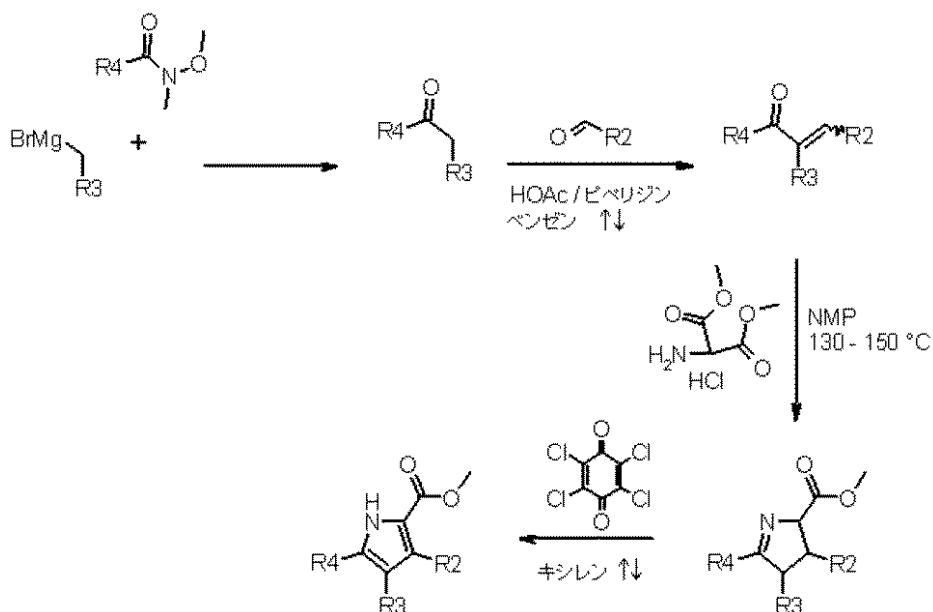
20

【0258】

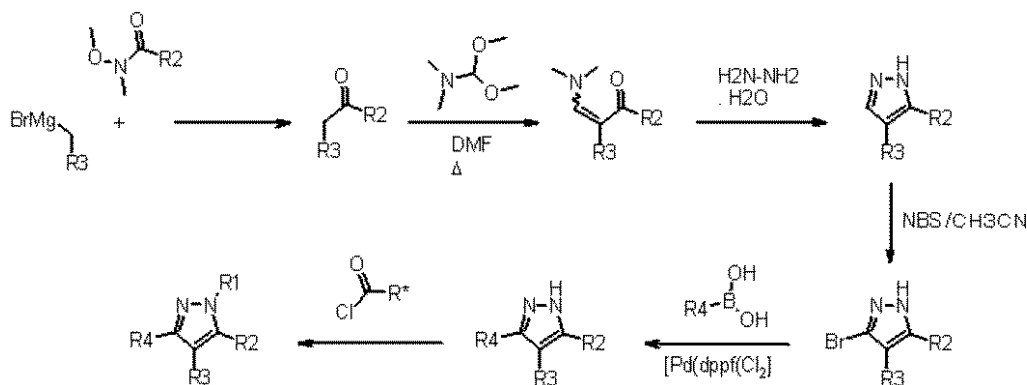
本発明の化合物を製造するさらなる方法を以下に記載する：

30

【化 16】



10



20

【0259】

30

本発明はさらに、本方法の何れかの変法を含み、該変法は、その何れかの工程で得られ得る中間体生成物を出発物質として用いて、残りの工程を行うか、または出発物質を、反応条件下でインサイチュウで形成させるか、または反応成分を、その塩形態または光学的に純粋なアンチポードで用いる。

【0260】

本発明の化合物および中間体はまた、当業者に一般的に知られている方法によって互いに変換され得る。

【0261】

中間体および最終生成物は、標準方法、例えば、クロマトグラフ法、蒸留法、(再-)結晶などによって、後処理および/または精製され得る。

40

【0262】

以下が、上記および下記の全ての方法に一般的に用いられる。

【0263】

全ての上記の方法工程は、当業者に公知の反応条件下で実行され得て、特に記載される方法が含まれ、溶媒または希釈剤、例えば、用いる反応材に対して不活性で、かつそれらを溶解する溶媒または希釈剤の不存在下、または習慣的にそれらの存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えばカチオン交換体、例えばH⁺形態の交換体の不存在下または存在下で、反応および/または反応材の性質によって低温、常温または高温で、例えば、約-80 °Cないし約150 °C、例えば-80ないし-60 °C、室温、-20ないし40 °Cまたは還流温度を含む、約-100 °Cないし約190 °Cの温度範囲で、

50

大気圧下または好適な圧力下で密封管中で、および／または不活性雰囲気下、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行われる。

【0264】

反応の全ての段階で、形成した異性体の混合物は、例えば、上記の方法と同様に、個々の異性体、例えばジアステレオ異性体もしくはエナンチオマー、または何れかの望ましい異性体の混合物、例えばラセミ体またはジアステレオ異性体混合物に分離され得る。

【0265】

何れかの特定の反応に好適な溶媒が選択され得る溶媒群は、特に記載されるもの、または方法の記載に特に他に特記しない限り、例えば、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは1-もしくは2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖状または分枝鎖炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、メチルシクロヘキサン、またはそれらの溶媒の混合物、例えば水溶液を含む。かかる溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィーまたは分配法により、後処理に用いられ得る。

10

20

【0266】

それらの塩を含む化合物はまた、水和物形態でも得られ得るか、またはそれらの結晶形は、例えば、結晶化に用いる溶媒を含む。異なる結晶形態が存在し得る。

【0267】

本発明はまた、方法の何れかの工程で中間体として得られ得る化合物が出発物質として用いられ、残りの工程が行われる方法、または出発物質が反応条件下で形成されるか、もしくは誘導体の形態、例えば、保護形態または塩形態で用いられるか、または本発明の方法で得られ得る化合物が、本方法の条件下で製造され、さらにインサイチュウで処理される方法に関する。

【0268】

本発明の化合物の合成に用いた全ての出発物質、構成要素、反応材、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、または当業者に公知の方法 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21) で有機合成され得る。

30

【実施例】

【0269】

実施例：

略語

【表 1】

A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
A n a l .	元素分析（表示される原子について、計算値と測定値の差異 ≤ 0 . 4 %）	
a q .	水性	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
塩水	飽和（室温で）塩化ナトリウム溶液	10
^t B u	t e r t -ブチル	
C e l i t e	珪藻土ベースの濾過を補助するためのもの、Celite Corp. (W orld Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, USAの商標	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
c o n c .	濃縮	
D C E	ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D M A P	4 -ジメチルアミノピリジン	
D M F	N , N -ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	20
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド	
E S - M S	エレクトロスプレー質量分析	
E t	エチル	
E t ₂ A l C l	塩化ジエチルアルミニウム	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h	時間	
H A T U	O -（7 -アザベンゾトリアゾール - 1 -イル） - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロホス フェート	30
H B r	臭化水素	
H C l	塩化水素	
H O A t	1 -ヒドロキシ - 7 -アザベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H y F l o	珪藻土ベースの濾過助剤、Manville Corp., Denver, CO, USA の商標	
H V	高真空	40
i P r	イソプロピル	

【 0 2 7 0 】

【表 2】

KHMD S	カリウムヘキサメチルジシラジド	
KO ^t Bu	カリウム-tert-ブトキシレート	
KOH	水酸化カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
min	分	
ml	ミリリットル	10
mmol	ミリモル	
mp	融点	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	
MS	質量分析	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOMe	ナトリウムメトキシレート	
NaOEt	ナトリウムエトキシレート	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	20
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMM	4-メチルモルホリン	
NMR	核磁気共鳴	
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン	
Ph	フェニル	
PG	保護基	
POCl ₃	オキシ塩化リン (III)	
p-TosOH	p-トルエンスルホン酸	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)複合体	30
rt (またはRT)	室温	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TBAHS	テトラブチルアンモニウム硫化水素酸塩	
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルアンモニウム テトラフルオロborate	

【表 3】

^t BuOH	tert. ブタノール
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物
THF	テトラヒドロフラン (Na / ベンゾフェノンを用いる蒸留)
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル
TPTU	O- [2-オキソ-1 (2H) -ピリジル] -N, N, N', N' -テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート [125700-71-2]
t _{Ret}	保持時間 (A t _{Ret} : 保持時間条件 A)
UV	紫外線

10

【0271】

特定の供給源が記載されないとき、出発物質は、Sigma-Aldrich, St. Louis, USA, Fluka, Switzerland, Buchs, Merck, Darmstadt, FRGまたは特に記載される供給者のような商業的供給者から入手可能である。

【0272】

20

合成法

フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル (Merck; 40-63 μm) を用いて行う。薄層クロマトグラフィーについて、予めコートしたシリカゲル (Merck 60 F254; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) プレートを用いる; R_f 値は、溶離剤フロントの移動距離に対する各物質の移動距離の比を示す。¹ NMR測定は、内部標準としてテトラメチルシランを使用してVarian Gemini 400 分光計を用いて行う。化学シフト (δ) を、テトラメチルシランからのダウンフィールド (ppm) で現す。エレクトロスプレー質量スペクトルを、Fisons Instruments VG Platform IIで得る。市販されている溶媒および化合物を合成に用いる。他に特記しない限り、反応は、N₂ の不活性雰囲気下、室温で行う。

30

HPLC条件A:

カラム: Speed ROD RP18e、50 x 4.6 mm.

流速: 1.3 ml / 分

移動層: A) TFA / 水 (0.1 / 100, v / v)、B) TFA / アセトニトリル (0.1 / 100, v / v)

勾配: 0% Bないし100% Bの線形勾配で6分、その後、100% Bで2分。

検出: 215 nmのUV

HPLC条件B:

システム: UPLC; Acquity, Waters

カラム: BEH C18 1.7 μM

流速: 1.0 ml / 分

40

移動層: A) TFA / 水 (0.1 / 100, v / v)、B) TFA / アセトニトリル (0.1 / 100, v / v)

勾配: 2% Bないし100% Bの線形勾配で1.6分、次いで100% Bで0.4分。

検出: 215 nmのUV

HPLC条件C:

システム: Waters Alliance

カラム: SunfireTM C18、4.6 x 20 mm、3.5 μM.

流速: 3.0 ml / 分

移動層: A) TFA / 水 (0.1 / 100, v / v)、B) アセトニトリル.

50

勾配：5－100% BおよびAの線形勾配で4分＋0.5分のB.

検出：215nmないし400.0nmのUV.

MPLC（中圧液体クロマトグラフィー）：

－コンピフラッシュシステム：Systeme：Isco, Inc.のCombi Flash Companion；
カラム：Redi Sep（登録商標）フラッシュカラム、Teledyne Isco、4g、12g、40gまたは120gのSiO₂を充填；カラムへの適用：混合物は、溶離剤中に濃縮溶液として溶解されるか、または混合物の溶液は、真空下でSiO₂と共に濃縮され、粉末として用いられる。

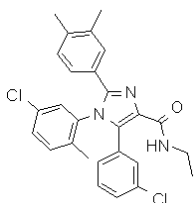
－逆相クロマトグラフィー：Gilson system GX-281：逆相Nucleosil C18；移動層：A）TFA／水（0.1／100、v／v）、B）アセトニトリル；5% Bないし100% Bの線形勾配；混合物をNMP中の溶液として用いた；塩基性生成物を、濃縮および／または凍結乾燥によりTFA塩として得るか、またはNaHCO₃で中和後遊離塩基として得て、部分的に濃縮し、濾過するか、またはEtOAcもしくはCH₂Cl₂で抽出する。

分取－HPLC：Waters HPLC prep-system、UV detector Waters 2487 Dual λ 吸光度 Detector またはMS detector Waters micromassZQ、逆相カラム Sun FireTM Prep、C18 OBD、100x30mm、5mm、または100x19mm、5μm、勾配溶出（0.1% TFAを含むCH₃CN／水）、概して、生成物は、凍結乾燥後にTFA塩として得られる。

【0273】

実施例1：1－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－5－（3－クロロフェニル）－2－（3，4－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルアミド

【化17】

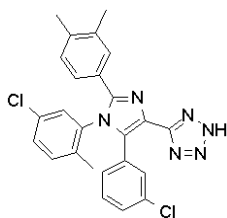


実施例5の化合物（0.3mmol）、N－メチルモルホリン（171μl、1.55mmol）、エチルアミン（THF中、2M；384μl、0.768mmol）およびTPTU（200.8mg、0.676mmol）のDMF（4ml）溶液を、室温で16時間攪拌する。混合物をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分けて除去し、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で2回洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。mp：141－143℃；MS：[M+1]⁺=478／480；HPLC：t_{Ret}=1.41分；¹H NMR（CD₃OD）δ 8.19（m，HN，partially exchanged by D），7.44（s，1H），7.3（m，4H），7.23（t，1H），7.16（m，2H），7.04（s，2H），3.37（m，2H），2.23（s，H₃C），2.19（s，H₃C），1.78（s，H₃C），1.22（t，H₃C）。

【0274】

実施例2：5－[1－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－5－（3－クロロフェニル）－2－（3，4－ジメチルフェニル）－1H－イミダゾール－4－イル]－テトラゾール

【化 18】



トルエン（325 μ l）中、NaN₃（371.9 mg、5.72 mmol）の懸濁液を、氷浴中で冷却する。その後、Et₂AlCl（トルエン中、1.8 M；3.18 ml、5.72 mmol）を添加し、混合物を、室温で3時間攪拌する。混合物を、再び0℃まで冷却し、実施例3の化合物（190 mg、0.44 mmol）およびトルエン（2 ml）を、2回に分けて添加する。混合物を室温までゆっくり温める。3時間後、懸濁液を、水（100 ml）およびEtOAc（100 ml）に注ぐ。10分攪拌後、沈殿を濾取し、EtOAcで洗浄する。濾液から水層を分離して除去し、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。ES-MS：[M+1]⁺ = 475 / 477；HPLC：B_tR_et = 1.35分；¹H NMR（DMSO-d₆） δ 7.79（s, 1H），7.38（m, 2H），7.30（s, 1H），7.22（m, 2H），7.18 and 7.15（2m, 2H），7.01（d, 1H），6.92（d, 1H），2.17（s, H₃C），2.14（s, H₃C），1.71（s, H₃C）。

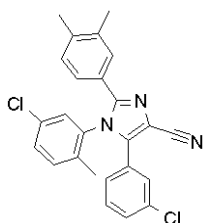
10

20

【0275】

実施例3：1-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-5-（3-クロロフェニル）-2-（3,4-ジメチルフェニル）-1H-イミダゾール-4-ニトリル

【化 19】



30

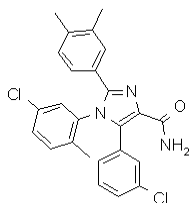
CH₂Cl₂（9.5 ml）およびEt₃N（397 μ l、2.85 mmol）中、実施例4の化合物（426 mg、0.95 mmol）の氷冷溶液に、（F₃CSO₂）₂O（259 μ l、1.57 mmol）を添加する。赤色溶液を、0℃で5分間攪拌し、室温で10分間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃（50 ml）溶液および水（100 ml）の混合物に注ぐ。この混合物を、EtOAcで3回抽出する。有機層を、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、部分的に濃縮する。結晶化した表題化合物を濾取し、EtOAcで洗浄する。融点：218℃；ES-MS：[M+1]⁺ = 432 / 434；IR：2232 cm⁻¹；¹H NMR（DMSO-d₆） δ 7.89（s, 1H），7.49 and 7.45（2m, 3H），7.43（s, 1H），7.29（m, 2H），7.25（s, 1H），7.07（d, 1H），6.91（d, 1H），2.18（s, H₃C），2.14（s, H₃C），1.71（s, H₃C）。

40

【0276】

実施例4：1-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-5-（3-クロロフェニル）-2-（3,4-ジメチルフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

【化 20】

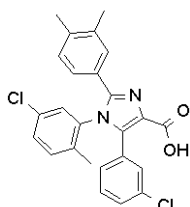


ジオキサン（8 ml）中、実施例 5 の化合物（580 mg、1.28 mmol）に、二炭酸ジ-tert-ブチル（559 mg、2.56 mmol）およびピリジン（103 μl、1.28 mmol）を添加する。室温で15分間攪拌後、 $\text{H}_4\text{NHC}_3\text{O}_3$ （202 mg、2.56 mmol）を添加し、混合物を40℃で16時間攪拌する。さらに280 mgの二炭酸ジ-tert-ブチルおよび101 mgの $\text{H}_4\text{NHC}_3\text{O}_3$ を添加し、攪拌を、40℃でさらに4時間継続する。混合物をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分離して除去し、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮する。EtOAc／ヘキサンから結晶化させて、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 450/452$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.31$ 分; ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 2.23 (s, H_3C), 2.19 (s, H_3C), 1.78 (s, H_3C).

【0277】

実施例 5：1-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-5-（3-クロロフェニル）-2-（3,4-ジメチルフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化 21】

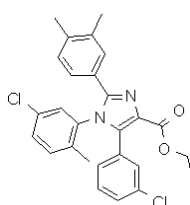


実施例 6 の化合物（794 mg、1.66 mmol）を、ジオキサン（12 ml）に溶解する。 H_2O （3 ml）中、LiOH水溶液（83.5 mg、1.99 mmol）を添加後、室温で0.5時間および60℃で4時間攪拌し、最後に、真空下で濃縮する。逆相クロマトグラフィー、生成物含有画分の部分的濃縮、および得られた沈殿の収集により、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}-1] = 449/451$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.22$ 分。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.3 (sb, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 2.17 (s, H_3C), 2.14 (s, H_3C), 1.69 (s, H_3C).

【0278】

実施例 6：1-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-5-（3-クロロフェニル）-2-（3,4-ジメチルフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化 22】



10

20

30

40

50

ジオキサン (35 ml) および H_2O (17.5 ml) 中、中間体 6.1 (1.57 g、3.5 mmol) の溶液を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 K_3PO_4 (4.24 g、20 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (1.56 g、10 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (578 mg、0.5 mmol) を添加する。85℃で6時間攪拌して、赤褐色の溶液を得る。混合物を環境温度まで冷却後、それを EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM/ヘキサン 1:1 → DCM → DCM/Et₂O 4:1) およびヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 479/481$; HPLC: $t_{Ret} = 1.39$ 分。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.17 (s, H_3C), 2.14 (s, H_3C), 1.70 (s, H_3C), 1.08 (t, H_3C).

10

【0279】

中間体 6.1: 5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 6.2 (4.8 g、13 mmol) を、室温で、 CH_3CN (30 ml) に溶解し、NBS (2.3 g、13 mmol) を添加する。反応混合物を、環境温度で16時間攪拌し、減圧下で容量を約5 ml まで減少させる。EtOAc を添加し、有機層を、 $NaHCO_3$ 、 H_2O および塩水で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。粗生成物をジエチルエーテルで処理する。不溶性物質を濾過により除去し、母液を濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得る。ES-MS: $M^+ = 448.9$; HPLC: $t_{Ret} = 5.23$ 分。¹H NMR (CD_3OD) 7.53-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

20

【0280】

中間体 6.2: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 6.3 (5.0 g、13.0 mmol) を、トルエン (80 ml) に溶解し、*p*-TosOH (600 mg、3.6 mmol) を室温で添加する。次いで、反応混合物を60℃まで加熱し、12時間攪拌する。それを再び環境温度まで冷却し、EtOAc で希釈し、有機層を、 H_2O 、 $NaHCO_3$ 水溶液および塩水で連続して洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を黄色泡状物として得る。ES-MS: $M^+ = 371.2$; HPLC: $t_{Ret} = 4.71$ 分。¹H NMR (CD_3OD) 7.99 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).

30

【0281】

中間体 6.3: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

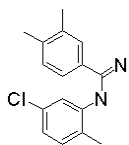
中間体 6.4 (3.5 g、13 mmol) を、THF/ H_2O (1:1; 40 ml) に室温で溶解する。ピルビン酸エチルプロモ (85%純度、2.2 ml、15.6 mmol) および $NaHCO_3$ (4.5 g、54 mmol) を連続して添加し、室温で12時間、攪拌を継続する。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc に溶解する。有機層を、 H_2O および塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を白色泡状物として得る。ES-MS: $M^+ = 389.1$; HPLC: $t_{Ret} = 3.65$ 分。¹H NMR (CD_3OD) 7.24 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 3H), 4.31 (q, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.58 (t, 3H).

40

【0282】

中間体 6.4: N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジメチルベンズアミジン

【化 2 3】

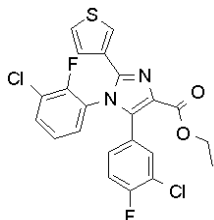


2-メチル-5-クロロアニリン (5.0 g、35 mmol) を、トルエン (100 ml) に溶解し、0℃まで冷却する。この溶液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中、2 M 溶液; 17.5 ml、35 mmol) を滴下する。添加の完了後、反応混合物を、環境温度で1時間攪拌する。2.5時間後、3,4-ジメチルベンゾニトリル (5.5 g、42 mmol) を添加し、80℃で20時間、攪拌を継続する。次いで、反応物を環境温度まで冷却する。セライトを添加し、反応を、DCM/MeOH (2:1) の滴下により注意深くクエンチする。得られる沈殿を濾取し、DCM/MeOH (2:1) で洗浄を繰り返す。集めた濾液を濃縮する。得られる粗生成物を、ヘキサン/EtOAcで粉末化し、冷ヘキサンで洗浄して、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS: $M^+ = 275.1$; HPLC: $t_{Ret} = 2.93$ 分。 ^1H NMR (CD_3OD) 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0283】

実施例 7: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-チオフエン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化 2 4】



ジオキサン (10 ml) および H_2O (5 ml) 中、中間体 7.1 (476 mg、1.00 mmol) の懸濁液を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 K_3PO_4 (1.21 g、5.7 mmol)、チオフエン-3-ボロン酸 (365 mg、2.85 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (164 mg、0.142 mmol) を添加する。85℃で7時間攪拌して、赤色溶液を得る。混合物を室温まで冷却後、それをEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 9:1 → 1:2) およびヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る。mp: 207–209℃; ES-MS: $[M+1]^+ = 479/481$; HPLC: $t_{Ret} = 1.34$ 分; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) 7.75 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 1.09 (t, 3H).

【0284】

中間体 7.1: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 7.2 (1098 mg、2.66 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) に、 $POBr_3$ (1.525 g、5.32 mmol) を添加する。この溶液を、110℃で22時間攪拌する。次いで、 $POBr_3$ (1.525 g、5.32 mmol) をさらに添加し、110℃で22時間攪拌を継続する。反応混合物を水 (100 ml) および飽和 $NaHCO_3$ (150 ml) に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。有機層を H_2O および塩水

で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 19:1 $\rightarrow$ 1:2) および EtOAc からの結晶化により、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 475/477/479$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.32$ 分; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 1.08 (t, H_3C).

【0285】

中間体 7. 2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 7. 3 (913 mg、4.84 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (22 ml) およびトルエン (22 ml) 中、中間体 7. 4 (1.191 g、4.4 mmol) の溶液に添加する。懸濁液を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 Rh_2Oct_4 ($[\text{Cas}: 73482-96-9]$; 68.5 mg、0.088 mmol) を添加し、混合物を、80°C まで加熱する。 N_2 を分離し、緑色溶液を形成させる。1時間後、抽出物が消費され、中間体を形成する (MS: $[\text{M}+1]^+ = 431/433$)。溶液を氷浴中で冷却し、次いで、中間体から H_2O を除去するために TFA (5.28 ml) を添加し、所望のイミダゾールを形成させる。氷浴中で 0.5 時間、室温で 17 時間、最後に 50°C で 3 時間攪拌後、除去が完了する。溶液を EtOAc および水/飽和 Na_2CO_3 1:1 (200 ml) で希釈し、水層を分け、 EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 3:7) および EtOAc /ヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 413/415$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.18$ 分; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (sb, HN), 7.65 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 1.06 (t, H_3C).

【0286】

中間体 7. 3: (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-ウレア

3-クロロ-2-フルオロアニリン (7.28 g、50 mmol) を、水 (72 ml) と混合する。次いで、水/ AcOH 9:1 (144 ml) 中、 KOCN (4.14 g、51 mmol) の溶液を添加する。室温で攪拌中に、沈殿が形成する。16 時間後、4.14 g の KOCN および 7 ml の AcOH を添加する。懸濁液をさらに 4 時間攪拌し、次いで、濾過し、粗生成物を水で洗浄する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ /アセトン 66:33:1) およびアセトン/トルエンからの結晶化により、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}-1] = 187/189$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 0.77$ 分。あるいは、生成物を、NMP (120°C $\rightarrow$ 室温) から再結晶し得る; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (sb, HN), 8.08 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.25 (sb, H_2N).

【0287】

中間体 7. 4: 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ジアゾ-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

トルエン (20 ml) 中、中間体 7. 5 (1.29 g、5.27 mmol) の溶液に、 Et_3N (0.88 ml、6.32 mmol) および 4-ドデシルベンゼンスルホンアジド ($[\text{Cas}: 79791-38-1]$; 2.22 g、6.32 mmol) を添加する。透明溶液を、室温で一晩攪拌し、次いで、 EtOAc および水/飽和 NaHCO_3 1:1 で希釈する。水層を分け、 EtOAc で 2 回抽出する。有機層を、 H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc (99:1 $\rightarrow$ 9:1) により、表題化合物を油状物として得て、それを、冷蔵庫でゆっくり固体とする。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 271/273$; TLC (ヘキサン/ EtOAc 9:1): $R_f = 0.26$; IR: $[\text{cm}^{-1}]$ 2154 s、2130 m、1314 s。

【0288】

10

20

30

40

50

別法：

CH₃CN (730 ml) 中、中間体 7.5 (18.8 g、77 mmol) の氷冷溶液に、p-アセトアミド-ベンゼンスルホニルアジド (18.46 g、77 mmol) および Et₃N (32.1 ml、231 mmol) を添加する。懸濁液を室温で 3 時間攪拌し、次いで、Et₂O/ヘキサン 1:1 (280 ml) で希釈し、最終的に濾過する。濾液を、真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン/EtOAc 199:1 → 9:1) により精製する; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.85 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (d·t, 1H), 4.16 (m, 2H), 1.17 (d·t, H₃C).

【0289】

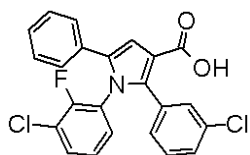
中間体 7.5: 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル

カルボニル-ジ-イミダゾール (62.1 g、368 mmol) を、THF (600 ml) 中、3-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (59 g、331 mmol) の氷冷溶液に添加する。室温で 23 時間攪拌して、活性化エステルの溶液を得る。別の管に、プロパン二酸 1-エチルエステルカリウム塩 (54 g、317 mmol) を THF (600 ml) に懸濁し、氷浴中で冷却する。ⁱPrMgCl (2M; 159 ml、318 mmol) の THF 溶液を、15 分間添加する。混合物を、0℃で 20 分間、室温で 90 分間、最後に、50℃で 45 分間攪拌し、その後、氷浴中で再び冷却する。この時点で、活性化エステルの溶液を 0-2℃で滴下し、懸濁液を形成させ、それをその後に室温で 16 時間および 50℃で 0.5 時間攪拌する。氷浴中でベージュ色の懸濁液を冷却後、1N HCl (600 ml) を添加する (pH: 6-7)。得られる赤色溶液を 0.5 時間攪拌し、最後に、EtOAc (4 l) で 2 回抽出する。有機層を、H₂O (3 l) および塩水 (1 l) で 2 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; EtOAc/ヘキサン 1:6) およびヘプタン (0.1 l) 中での攪拌により、表題化合物を得る。mp: 39-40℃; ES-MS: [M+1]⁺ = 245/247; TLC (ヘキサン/EtOAc 9:1): R_f = 0.26; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.16 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.16 (t, H₃C).

【0290】

実施例 8: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸

【化 25】

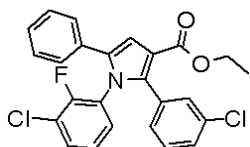


実施例 9 の化合物 (120 mg、0.2 mmol) を、ジオキサン (2 ml) および H₂O (1 ml) に溶解する。LiOH·H₂O (32 mg、0.8 mmol) を添加し、混合物を、60℃で 24 時間攪拌する。それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS: M⁺ = 427.8; ¹H NMR (MeOH d₄) 7.39 (dd, 1H), 7.26-7.12 (m, 10 H), 7.04 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H).

【0291】

実施例 9: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

【化 26】



中間体 9. 1 (180 mg、0.55 mmol) を、EtOH (1 ml) およびトルエン (1 ml) に溶解する。p-TosOH (13 mg、0.05 mmol) および 3-クロロ-2-フルオロアニリン (300 mg、2.2 mmol) を添加し、反応混合物を攪拌しながら 24 時間加熱還流する。室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、有機層を NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮する。残りの粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/EtOAc、勾配 0-10% EtOAc) により精製して、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS: M+ = 455.8. ¹HNMR (CDCl₃) 7.28-7.21 (m, 7H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 3H), 4.17 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

10

【0292】

中間体 9. 1 : 2-(3-クロロベンゾイル)-4-オキソ-4-フェニル-酪酸エチルエステル

3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル (500 mg、2.2 mmol) を、THF (20 ml) に溶解する。溶液を 0℃まで冷却し、NaH (60% 油中分散液、105 mg、2.2 mmol) を添加する。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌する。2-ブロモ-1-フェニル-エタノン (440 mg、2.2 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を室温で添加し、1 時間攪拌を継続して、黄色沈殿を形成する。反応を、NH₄Cl 水溶液 (1N) および EtOAc を添加してクエンチする。有機層を分け、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+ = 345.0; ¹HNMR (CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 5.04 (dd, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 1.18 (t, 3H).

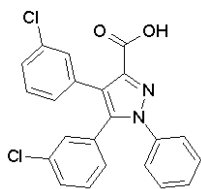
20

【0293】

実施例 10 : 4, 5-ビス-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

30

【化 27】



密封反応管中、2MのNa₂CO₃水溶液 (0.39 ml) およびDME (1 ml) 中、中間体 10. 1 (40 mg、0.099 mmol、1.0 当量)、3-クロロフェニル硼酸 (20 mg、0.128 mmol、1.3 当量) およびPdCl₂(PPh₃)₂ (3.5 mg、0.005 mmol、0.05 当量) の混合物を、マイクロ波照射下で、150℃で17分間加熱する (この反応条件で、カルボキシルエステルの加水分解が定量的に起こる)。反応混合物をDCMに希釈し、水で洗浄する。水層をさらにDCMで抽出し、合わせた有機画分を蒸発乾固させる。得られた残渣を、逆相分取HPLC (Waters system、勾配溶出、0.1% TFA/MeCN水溶液) により精製して、表題化合物を無色固体として得る。ES-MS: [M+H]⁺ = 409.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.45 (m, 10H).

40

【0294】

50

中間体 10. 1 : 4-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

DMF (4 ml) 中、中間体 10. 2 (430 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、室温で NBS (284 mg、1.5 mmol、1.15 当量) を添加する。反応混合物を、50℃で3時間加熱し、その後、室温まで冷却し、Et₂O (100 ml) で希釈し、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (40 ml)、水 (2 x 40 ml) および塩水 (40 ml) で連続して洗浄する。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗表題化合物 (544 mg、1.3 mmol、定量的) を褐色がかった油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程に用いた。LCMS : C t_R e t = 2.89 分 ; MS : m/z 407.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (t, J=7.1, 3H), 4.51 (q, J=7.1, 2H), 7.11 – 7.15 (m, 1H), 7.26 – 7.41 (m, 8H).

10

【0295】

中間体 10. 2 : 5-(3-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

密封反応管中、DCE (15 ml) 中、中間体 10. 3 (485 mg、1.6 mmol、1.0 当量) およびフェニルヒドラジン (0.2 ml、2.0 mmol、1.2 当量) の攪拌溶液を、100℃で6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、Combi-Flash Companion^(商標) (Isco Inc.) カラムクロマトグラフィー (SiO₂ ; 勾配溶出、ヘプタン/AcOEt 95 : 5 → 4 : 1) により精製して、表題化合物を橙色油状物として得る。TLC : R_F = 0.29 (ヘプタン/AcOEt 4 : 1) ; LCMS : C t_R e t = 2.73 分 ; MS : m/z 327.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (t, J=7.1, 3H), 4.48 (q, J=7.1, 2H), 7.04 – 7.07 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22 – 7.41 (m, 8H).

20

【0296】

中間体 10. 3 : 4-(3-クロロフェニル)-2-(メトキシメチルアミノ)-4-オキソブト-2-エン酸エチルエステル

無水 THF (10 ml) 中、プロピオール酸エチル (1.0 ml、10.0 mmol、2.0 当量) の溶液に、LiHMDS (THF 中、1 M、10.0 ml、10.0 mmol、2.0 当量) を、-78℃ (ドライアイス/アセトン浴) で滴下した。反応混合物を、-78℃で30分間攪拌し、その後、無水 THF (5 ml) 中、中間体 10. 4 (1.0 g、5.0 mmol、1.0 当量) の溶液をゆっくり添加した。得られた混合物を、-78℃で10分間攪拌し、その後、1時間、-40℃まで温め、その温度でさらに30分間攪拌した。反応混合物を、2 M の HCl 水溶液 (5 ml) の添加によりクエンチし、その後、Et₂O (200 ml) で希釈し、水で洗浄した (2 x 80 ml)。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた残渣を、Combi-Flash Companion^(商標) (Isco Inc.) カラムクロマトグラフィー (SiO₂ ; 勾配溶出、ヘプタン/AcOEt 95 : 5 → 6 : 4) により精製して、表題化合物を橙色油状物として得た。TLC : R_F = 0.26 (ヘプタン/AcOEt 7 : 3) ; LCMS : C t_R e t = 2.23 分 ; MS : m/z 298.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (t, J=7.1, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.47 (q, J=7.1, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.89 (m, 1H).

30

40

【0297】

中間体 10. 4 : 3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

DCM (15 ml) 中、O, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (602 mg、6.1 mmol、1.1 当量) および Et₃N (1.9 ml、13.8 mmol、2.5 当量) の混合物に、塩化3-クロロベンゾイル (0.73 ml、5.5 mmol、1.0 当量) を、0℃で (氷浴) 滴下した。得られた黄色混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで RT まで温め、さらに30分間攪拌した。反応混合物を AcOEt (60 ml) で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (2 x 30 ml)、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (2 x 30 ml) およ

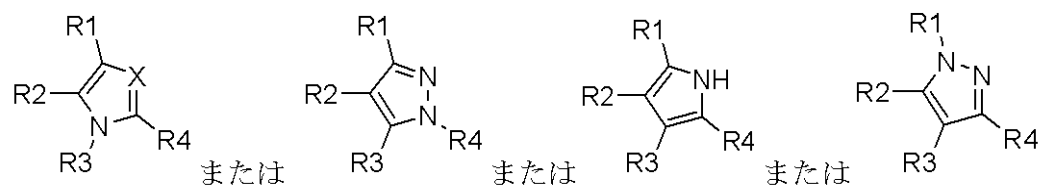
50

び塩水（30 ml）で連続して洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、粗表題化合物を黄色油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程に用いた。LCMS: $\text{c t}_{\text{R e t}} = 1.58$ 分; m/z 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.69 (m, 1H).

【0298】

表1のさらなる実施例：ほとんどの実施例化合物および中間体を、実施例1ないし実施例10に記載の方法と同様の方法で合成した。さらなる情報（実施例化合物および中間体の合成法）は、以下の表に見出され得る。

【化28】



X=C または N

10

20

【化 29】

実施例	コア骨格	R1	R2 (A)	R3 (B)	R4	分析 MS/HPLC/ TLC/NMR/IR
11						M+ = 439.0 A ^t _{Ret} = 2.33 分
12						M+ = 411.4 A ^t _{Ret} = 4.67 分
13						M+ = 523.3 A ^t _{Ret} = 4.12 分
14						M+ = 424.0 A ^t _{Ret} = 5.17 分
15						M+ = 509.3 A ^t _{Ret} = 4.33 分
16						M+H = 503/505 B ^t _{Ret} = 1.38 分
17						M+H = 508/510 B ^t _{Ret} = 1.27 分
18						M+H = 522/524 B ^t _{Ret} = 1.34 分

10

20

30

40

【化 30】

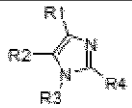
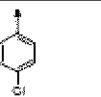
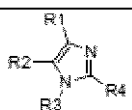
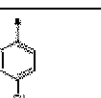
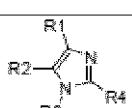
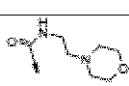
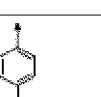
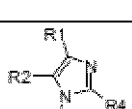
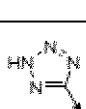
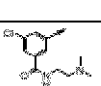
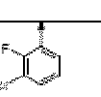
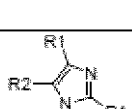
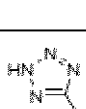
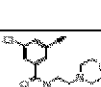
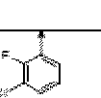
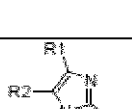
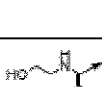
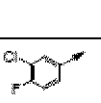
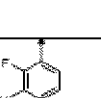
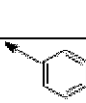
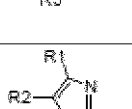
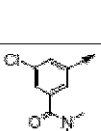
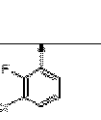
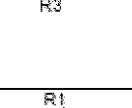
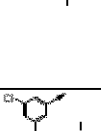
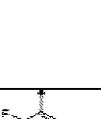
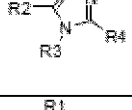
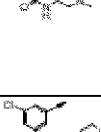
19						M-H = 523/525 $\alpha^1_{Ret} = 1.37$ 分
20						TLC(DCM/EtOAc =19/1) Rf=0.32 $\alpha^1_{Ret} = 1.34$ 分
21						TLC(DCM/EtOAc =19/1) Rf=0.52 $\alpha^1_{Ret} = 1.45$ 分
22						M+ = 487.0 $\alpha^1_{Ret} = 5.42$ 分
23						M+ = 530.0 $\alpha^1_{Ret} = 4.47$ 分
24						M+ = 572.1 $\alpha^1_{Ret} = 4.53$ 分
25						M+ = 530.0 $\alpha^1_{Ret} = 4.91$ 分
26						M+ = 416.9 $\alpha^1_{Ret} = 4.92$ 分

10

20

30

【化 3 1】

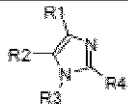
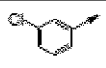
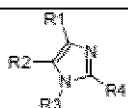
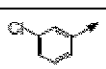
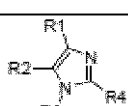
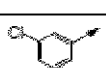
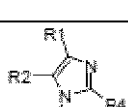
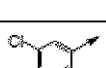
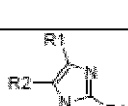
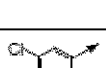
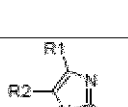
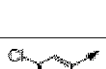
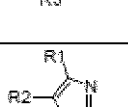
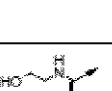
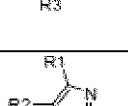
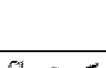
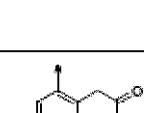
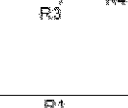
27						M- = 385.1 $A_{Ret} = 4.35$ 分
28						M+ = 401.9 $A_{Ret} = 4.65$ 分
29						M+ = 500.6 $A_{Ret} = 4.39$ 分
30						M+ = 573.3 $A_{Ret} = 4.18$ 分
31						M+ = 613.3 $A_{Ret} = 4.23$ 分
32						M+ = 489.8 $A_{Ret} = 4.88$ 分
33						M+ = 487.0 $A_{Ret} = 5.42$ 分
34						M+ = 530.0 $A_{Ret} = 4.47$ 分
35						M+ = 572.1 $A_{Ret} = 4.53$ 分

10

20

30

【化 3 2】

36						M+ = 453.0 $\Delta t_{Ret} = 5.61$ 分
37						M+ = 424.9 $\Delta t_{Ret} = 4.82$ 分
38						M+ = 423.9 $\Delta t_{Ret} = 5.13$ 分
39						M+ = 437.9 $\Delta t_{Ret} = 5.33$ 分
40						M+ = 437.9 $\Delta t_{Ret} = 6.65$ 分
41						M+ = 451.9 $\Delta t_{Ret} = 5.09$ 分
45						M+ = 489.8 $\Delta t_{Ret} = 4.88$ 分
46						M+H = 528/530 $\Delta t_{Ret} = 1.18$ 分
47						M+ = 466.8 $\Delta t_{Ret} = 5.70$ 分

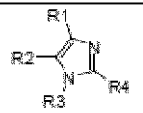
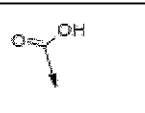
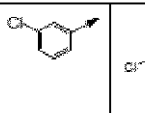
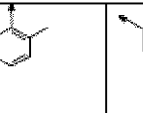
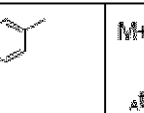
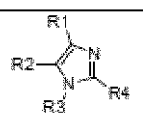
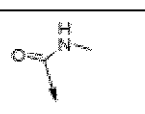
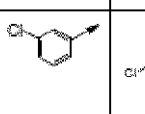
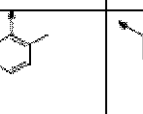
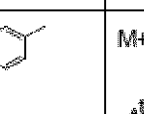
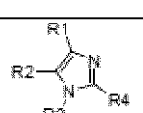
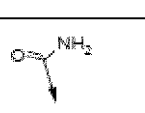
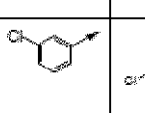
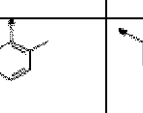
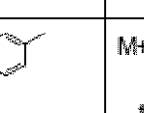
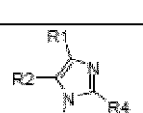
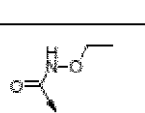
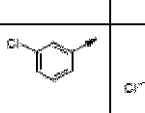
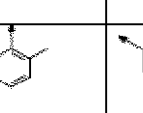
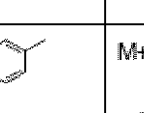
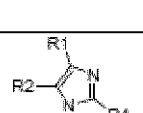
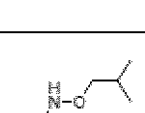
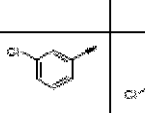
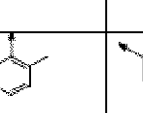
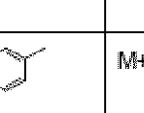
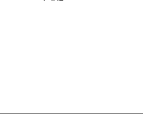
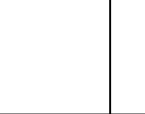
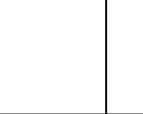
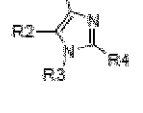
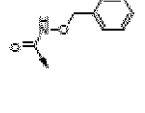
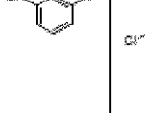
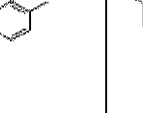
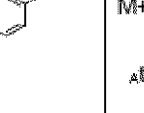
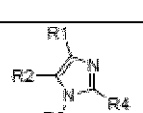
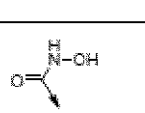
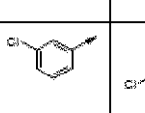
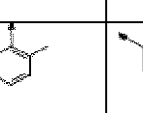
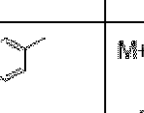
【 0 2 9 9 】

10

20

30

【化 3 3】

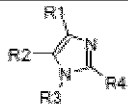
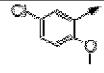
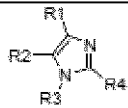
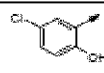
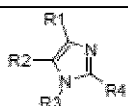
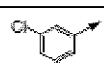
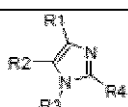
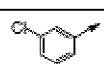
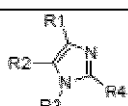
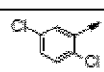
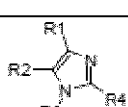
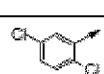
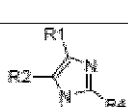
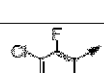
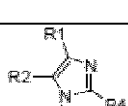
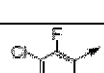
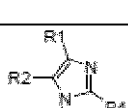
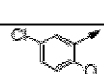
48						$M^+ = 438.9$ $At_{Ret} = 5.01$ 分
49						$M^+ = 451.9$ $At_{Ret} = 5.59$ 分
50						$M^+ = 437.8$ $At_{Ret} = 5.36$ 分
51						$M^+ = 481.9$ $At_{Ret} = 5.63$ 分
52						$M^+ = 509.9$ $At_{Ret} = 6.12$ 分
53						$M^+ = 543.8$ $At_{Ret} = 6.00$ 分
54						$M^+ = 453.8$ $At_{Ret} = 5.09$ 分
55						$M^+ = 496.3$ $At_{Ret} = 5.61$ 分

10

20

30

【化 3 4】

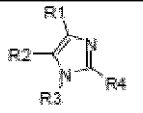
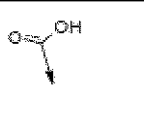
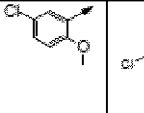
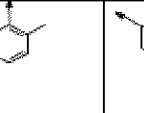
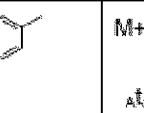
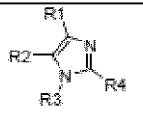
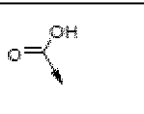
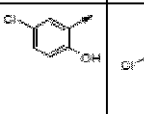
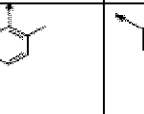
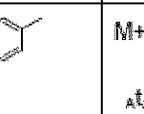
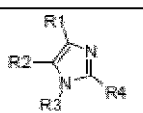
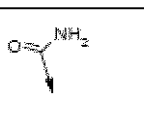
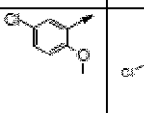
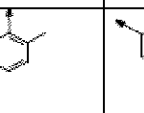
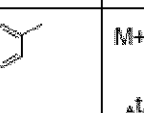
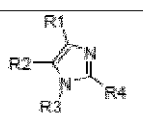
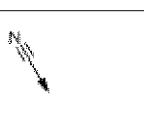
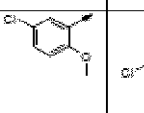
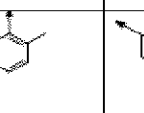
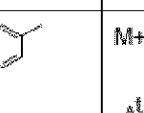
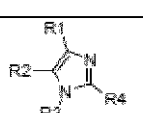
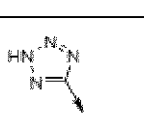
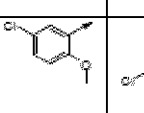
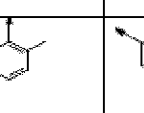
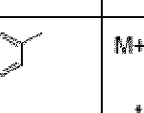
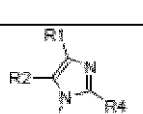
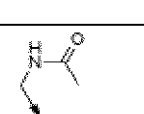
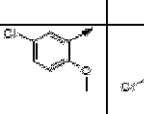
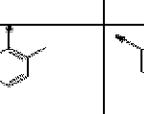
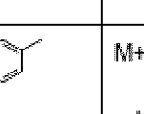
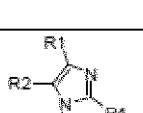
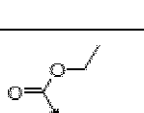
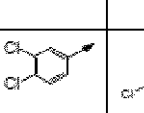
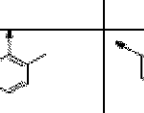
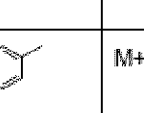
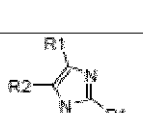
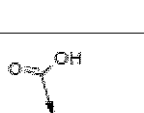
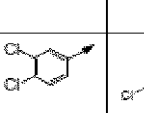
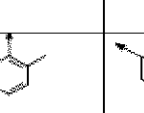
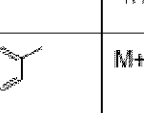
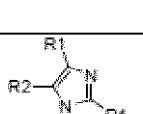
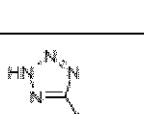
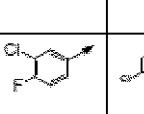
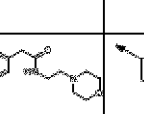
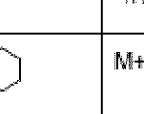
56						M+ = 468.7 AtRet = 4.95 分
57						M+ = 454.6 AtRet = 4.57 分
58						M+ = 466.9 AtRet = 5.67 分
59						M+ = 438.9 AtRet = 4.96 分
60						M+ = 500.9 AtRet = 6.06 分
61						M+ = 472.7 AtRet = 5.31 分
62						M+ = 484.7 AtRet = 5.87 分
63						M+ = 456.7 AtRet = 5.11 分
64						M+ = 496.7 AtRet = 5.63 分

10

20

30

【化 3 5】

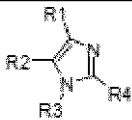
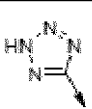
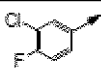
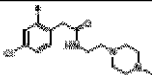
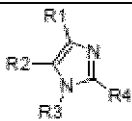
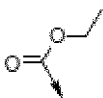
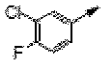
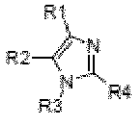
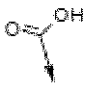
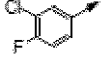
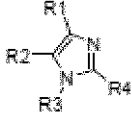
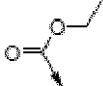
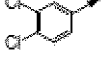
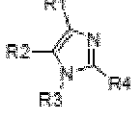
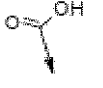
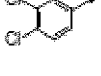
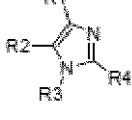
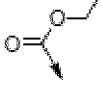
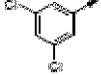
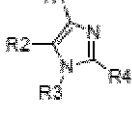
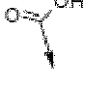
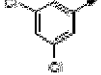
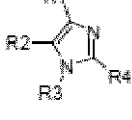
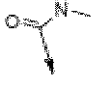
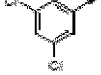
65						M+ = 468.9 AtRet = 4.90 分
66						M+ = 454.6 AtRet = 4.59 分
67						M+ = 467.6 AtRet = 5.20 分
68						M+ = 449.7 AtRet = 5.94 分
69						M+ = 492.9 AtRet = 5.45 分
70						M+ = 469.0 AtRet = 4.57 分
71						M+ = 500.7 AtRet = 6.05 分
72						M+ = 472.6 AtRet = 5.31 分
73						M+H = 627/629 AtRet = 1.04 分

10

20

30

【化 3 6】

74						M+H = 640/642 Bt _{Ret} = 0.98 分
75						M+ = 488.6 At _{Ret} = 5.82 分
76						M+ = 460.6 At _{Ret} = 5.10 分
77						M+ = 504.6 At _{Ret} = 6.13 分
78						M+ = 476.6 At _{Ret} = 5.24 分
79						M+ = 472.8 At _{Ret} = 5.84 分
80						M+ = 444.9 At _{Ret} = 5.06 分
81						M+ = 457.9 At _{Ret} = 5.57 分

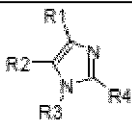
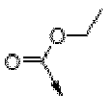
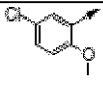
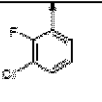
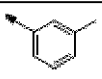
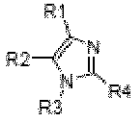
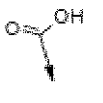
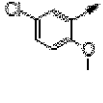
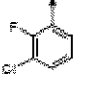
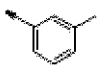
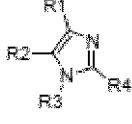
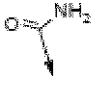
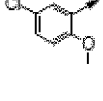
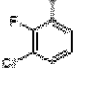
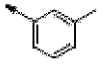
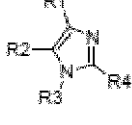
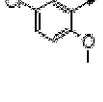
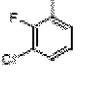
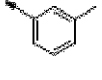
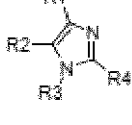
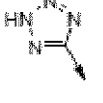
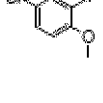
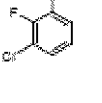
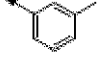
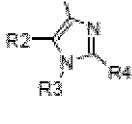
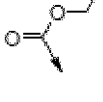
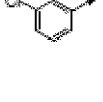
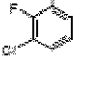
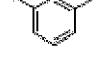
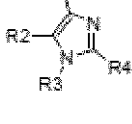
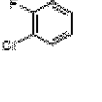
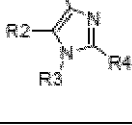
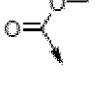
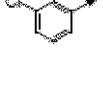
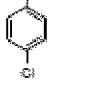
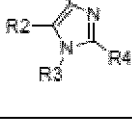
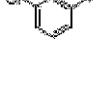
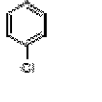
10

20

30

【 0 3 0 0 】

【化 3 7】

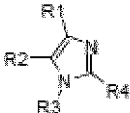
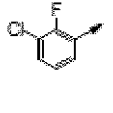
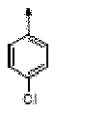
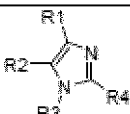
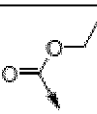
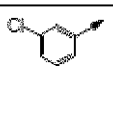
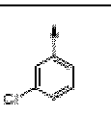
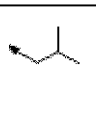
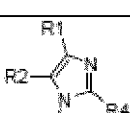
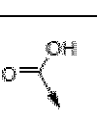
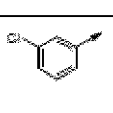
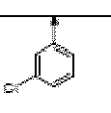
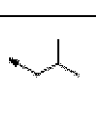
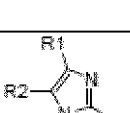
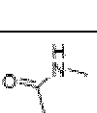
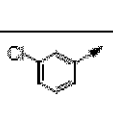
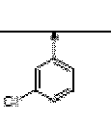
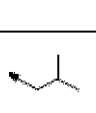
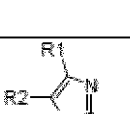
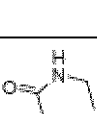
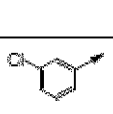
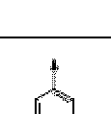
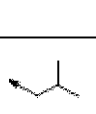
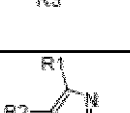
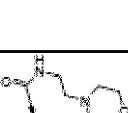
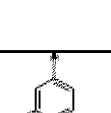
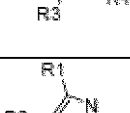
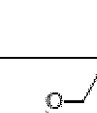
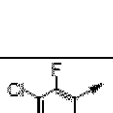
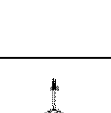
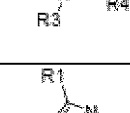
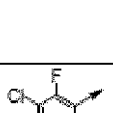
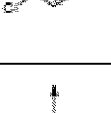
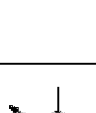
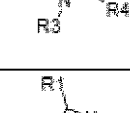
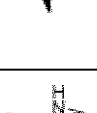
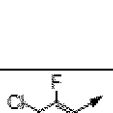
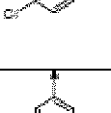
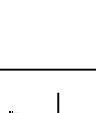
82						M+ = 500.63 AtRet = 5.59 分
83						M+ = 472.6 AtRet = 4.94 分
84						M+ = 471.6 AtRet = 5.13 分
85						M+ = 453.8 AtRet = 5.80 分
86						M- = 494.8 AtRet = 5.30 分
87						M+ = 470.6 AtRet = 5.75 分
88						M+ = 442.7 AtRet = 5.00 分
89						M+ = 434.9 AtRet = 4.83 分
90						M+ = 406.9 AtRet = 4.10 分

10

20

30

【化 3 8】

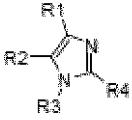
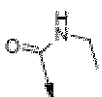
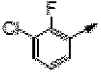
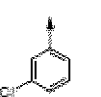
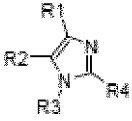
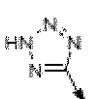
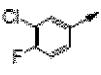
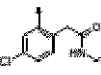
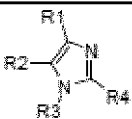
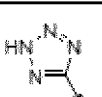
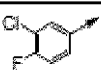
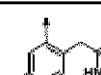
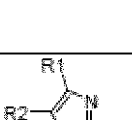
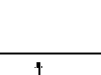
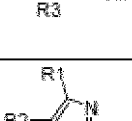
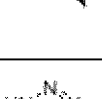
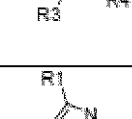
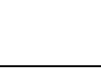
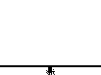
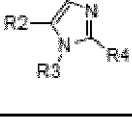
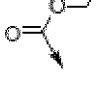
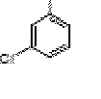
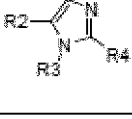
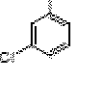
91						M+ = 419.9 AtRet = 4.61 分
92						M+ = 418.9 AtRet = 4.75 分
93						M+ = 389.9 AtRet = 4.01 分
94						M+ = 403.9 AtRet = 4.51 分
95						M+ = 417.9 AtRet = 4.66 分
96						M+ = 503.1 AtRet = 4.17 分
97						M+ = 436.9 AtRet = 4.93 分
98						M+ = 408.9 AtRet = 4.11 分
99						M+ = 421.9 AtRet = 4.79 分

10

20

30

【化 3 9】

100						M+ = 436.0 At _{Ref} = 5.31 分
101						M+H = 604/606 Bt _{Ref} = 1.34 分
102						M+H = 570/572 Bt _{Ref} = 1.37 分
103						M+H = 605/607 Bt _{Ref} = 1.05 分
104						M+H = 605/607 Bt _{Ref} = 1.06 分
105						M+H = 587/589 Bt _{Ref} = 1.44 分
106						M+ = 457.0 At _{Ref} = 5.55 分
107						M+ = 428.8 At _{Ref} = 4.01 分
108						M+ = 472.0 At _{Ref} = 5.65 分

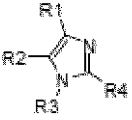
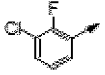
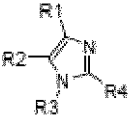
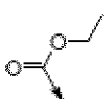
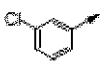
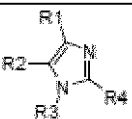
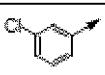
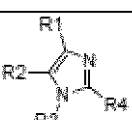
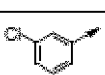
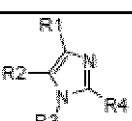
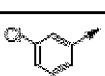
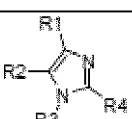
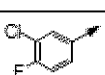
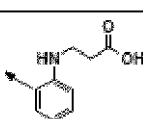
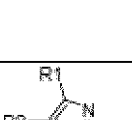
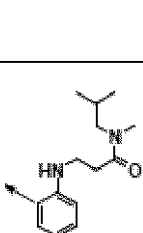
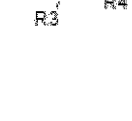
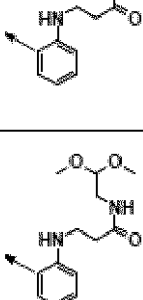
10

20

30

40

【化 4 0】

109						M+ = 441.9 A ^t _{Ret} = 5.30 分
110						M+ = 456.9 A ^t _{Ret} = 5.51 分
111						M- = 425.1 A ^t _{Ret} = 4.81 分
112						M- = 427.9 A ^t _{Ret} = 4.93 分
113						M+ = 441.9 A ^t _{Ret} = 5.17 分
114						M+H = 531/533 B ^t _{Ret} = 1.20 分
115						M+H = 600/602 B ^t _{Ret} = 1.34 分
116						M+H = 618/620 B ^t _{Ret} = 1.19 分

【 0 3 0 1】

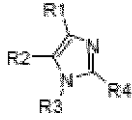
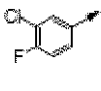
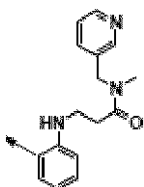
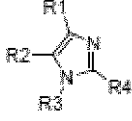
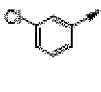
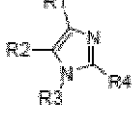
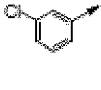
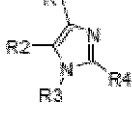
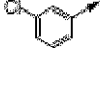
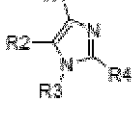
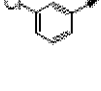
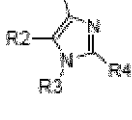
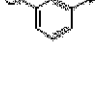
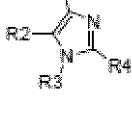
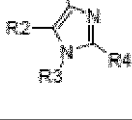
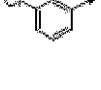
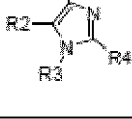
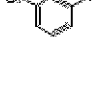
10

20

30

40

【化 4 1】

117						M+H = 635/637 At _{Ref} = 1.06 分
118						M+ = 452.9 At _{Ref} = 5.35 分
119						M+ = 424.9 At _{Ref} = 4.61 分
120						M+ = 438.0 At _{Ref} = 5.15 分
121						M+ = 427.0 At _{Ref} = 5.61 分
122						M+ = 444.8 At _{Ref} = 4.99 分
123						M+ = 457.9 At _{Ref} = 5.36 分
124						M+ = 490.9 At _{Ref} = 5.64 分
125						M+ = 462.8 At _{Ref} = 4.97 分

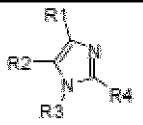
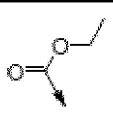
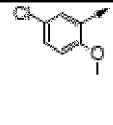
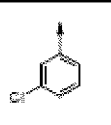
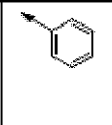
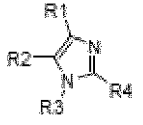
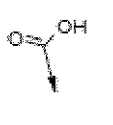
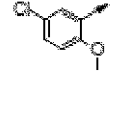
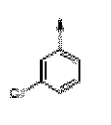
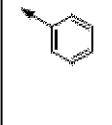
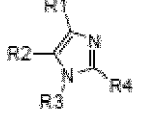
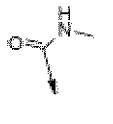
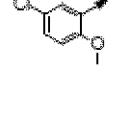
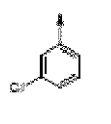
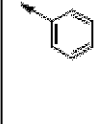
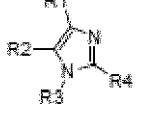
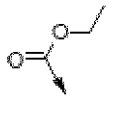
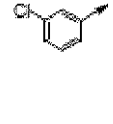
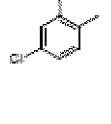
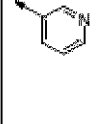
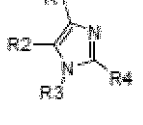
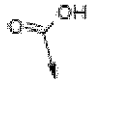
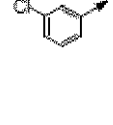
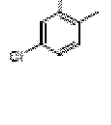
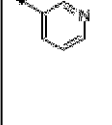
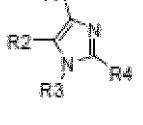
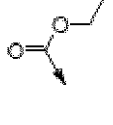
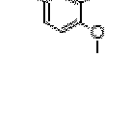
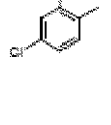
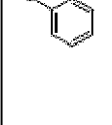
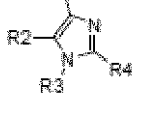
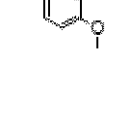
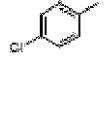
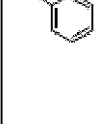
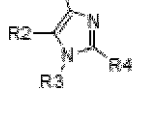
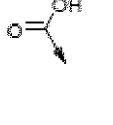
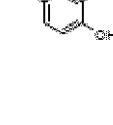
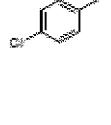
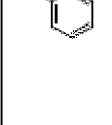
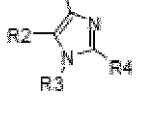
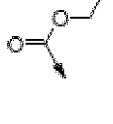
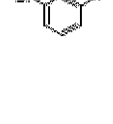
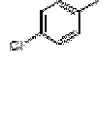
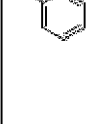
10

20

30

40

【化 4 2】

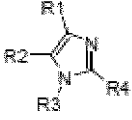
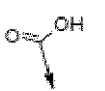
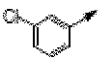
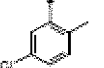
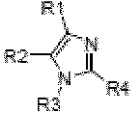
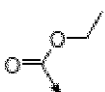
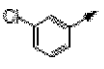
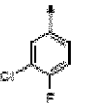
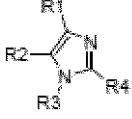
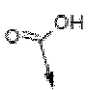
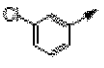
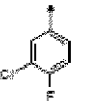
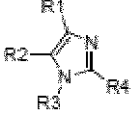
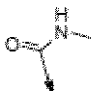
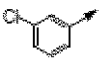
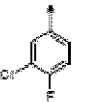
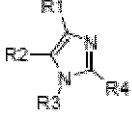
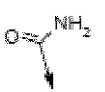
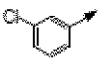
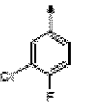
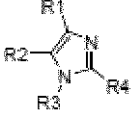
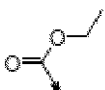
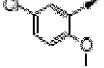
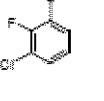
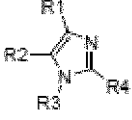
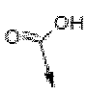
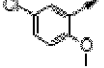
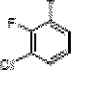
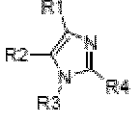
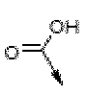
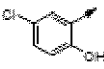
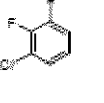
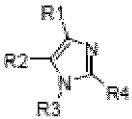
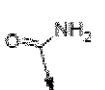
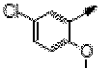
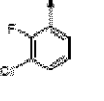
126						M+ = 471.0 At _{Ref} = 5.35 分
127						M+ = 440.9 At _{Ref} = 4.64 分
128						M+ = 453.9 At _{Ref} = 5.06 分
129						M+ = 453.1 At _{Ref} = 4.63 分
130						M+ = 426.0 At _{Ref} = 4.05 分
131						M+ = 482.9 At _{Ref} = 5.50 分
132						M+ = 454.9 At _{Ref} = 4.83 分
133						M+ = 440.8 At _{Ref} = 4.55 分
134						M+ = 453.9 At _{Ref} = 5.49 分

10

20

30

【化 4 3】

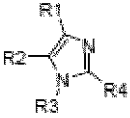
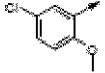
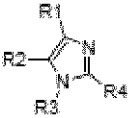
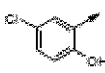
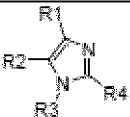
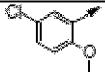
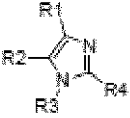
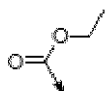
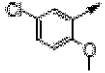
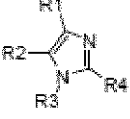
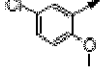
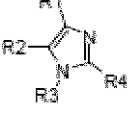
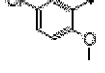
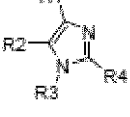
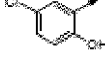
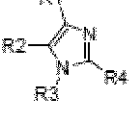
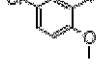
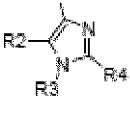
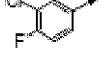
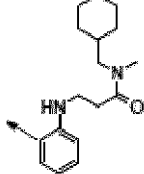
135						M- = 423.9 At _{Ret} = 4.66 分
136						M+ = 457.0 At _{Ret} = 5.49 分
137						M+ = 428.9 At _{Ret} = 4.81 分
138						M+ = 441.9 At _{Ret} = 5.28 分
139						M+ = 427.9 At _{Ret} = 5.05 分
140						M+ = 486.8 At _{Ret} = 5.45 分
141						M+ = 458.7 At _{Ret} = 4.75 分
142						M+ = 441.0 At _{Ret} = 4.48 分
143						M+ = 457.8 At _{Ret} = 4.98 分

10

20

30

【化 4 4】

144						M+ = 439.8 At _{Ret} = 5.62 分
145						M+ = 426.7 At _{Ret} = 5.37 分
146						M+ = 482.9 At _{Ret} = 5.14 分
147						M+ = 499.2 At _{Ret} = 5.33 分
148						M+ = 468.8 At _{Ret} = 4.73 分
149						M- = 466.1 At _{Ret} = 4.64 分
150						M+ = 455.8 At _{Ret} = 4.27 分
151						M+ = 450.9 At _{Ret} = 5.81 分
152						M+H = 640/642 At _{Ret} = 1.45 分

【 0 3 0 2】

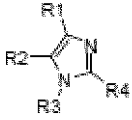
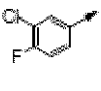
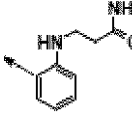
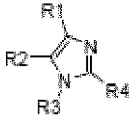
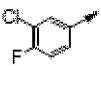
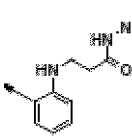
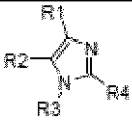
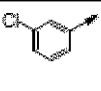
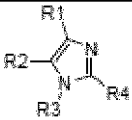
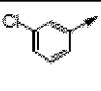
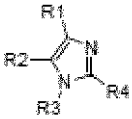
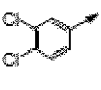
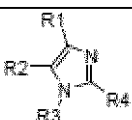
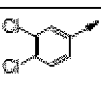
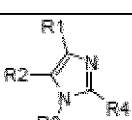
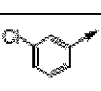
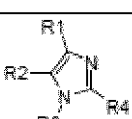
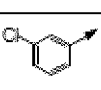
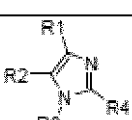
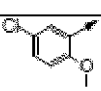
10

20

30

40

【化 4 5】

153						M+H = 530/532 Bt _{Ref} = 1.14 分
154						M+H = 545/547 Bt _{Ref} = 1.05 分
155						M+ = 467.8 At _{Ref} = 5.44 分
156						M+ = 439.9 At _{Ref} = 4.70 分
157						M+ = 503.3 At _{Ref} = 5.94 分
158						M- = 473.9 At _{Ref} = 5.07 分
159						M+ = 470.6 At _{Ref} = 5.71 分
160						M+ = 442.6 At _{Ref} = 4.90 分
161						M+ = 500.8 At _{Ref} = 5.61 分

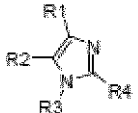
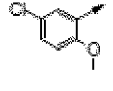
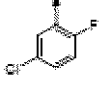
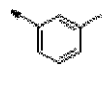
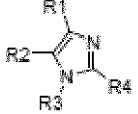
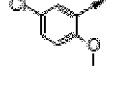
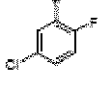
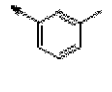
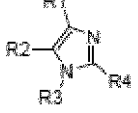
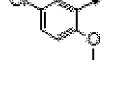
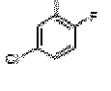
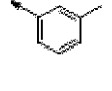
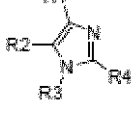
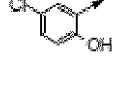
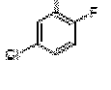
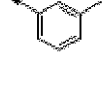
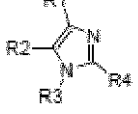
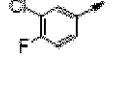
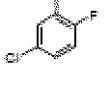
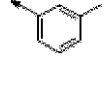
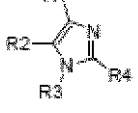
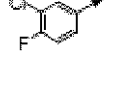
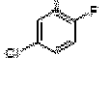
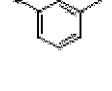
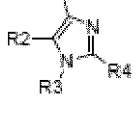
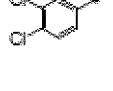
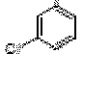
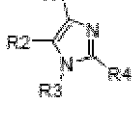
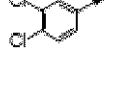
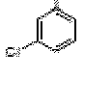
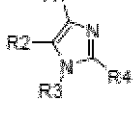
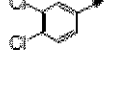
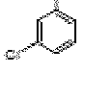
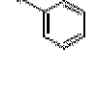
10

20

30

40

【化 4 6】

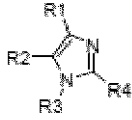
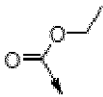
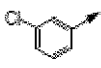
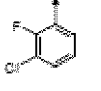
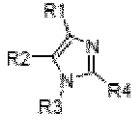
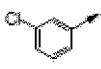
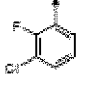
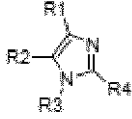
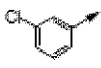
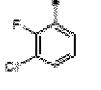
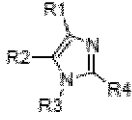
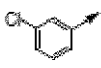
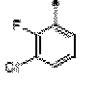
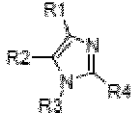
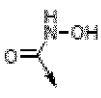
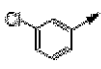
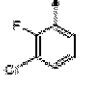
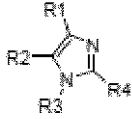
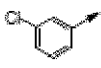
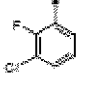
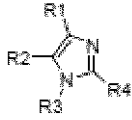
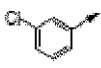
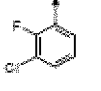
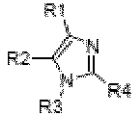
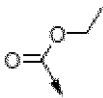
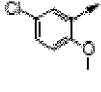
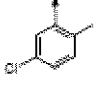
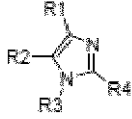
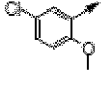
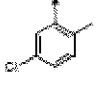
162						M+ = 472.9 At _{Ret} = 4.95 分
163						M+ = 471.8 At _{Ret} = 5.11 分
164						M+ = 453.9 At _{Ret} = 5.78 分
165						M+ = 439.7 At _{Ret} = 5.63 分
166						M+ = 460.6 At _{Ret} = 5.78 分
167						M+ = 509.3 At _{Ret} = 5.01 分
168						M+ = 472.5 At _{Ret} = 5.71 分
169						M+ = 444.9 At _{Ret} = 5.05 分
170						M+ = 457.9 At _{Ret} = 5.52 分

10

20

30

【化 4 7】

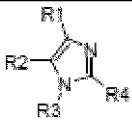
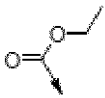
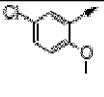
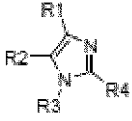
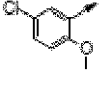
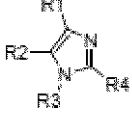
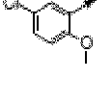
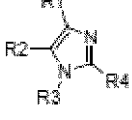
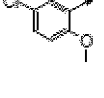
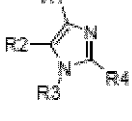
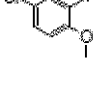
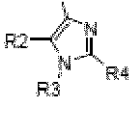
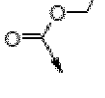
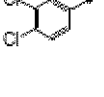
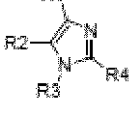
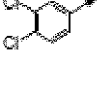
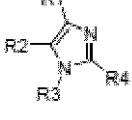
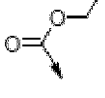
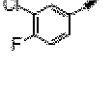
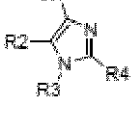
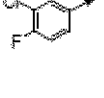
171						M+ = 456.8 AtRet = 5.61 分
172						M- = 425.19 AtRet = 4.03 分
173						M+ = 441.7 AtRet = 5.20 分
174						M+ = 427.7 AtRet = 5.03 分
175						M- = 441.0 AtRet = 6.36 分
176						M+ = 506.6 AtRet = 6.64 分
177						M+ = 453.0 AtRet = 5.02 分
178						M+ = 483.7 AtRet = 5.33 分
179						M+ = 455.9 AtRet = 4.61 分

10

20

30

【化 4 8】

180						M+ = 510.8 At _{Ret} = 5.64 分
181						M+ = 482.8 At _{Ret} = 5.20 分
182						M+ = 482.0 At _{Ret} = 5.38 分
183						M+ = 463.8 At _{Ret} = 6.01 分
184						M+ = 506.6 At _{Ret} = 5.50 分
185						M+ = 514.7 At _{Ret} = 5.49 分
186						M+ = 486.8 At _{Ret} = 5.38 分
187						M+ = 498.8 At _{Ret} = 5.95 分
188						M+ = 471.0 At _{Ret} = 5.21 分

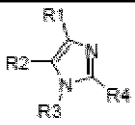
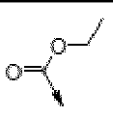
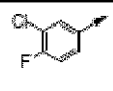
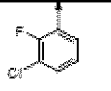
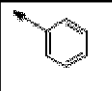
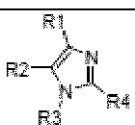
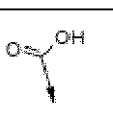
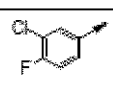
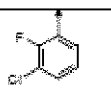
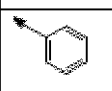
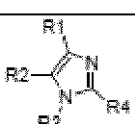
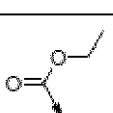
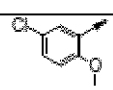
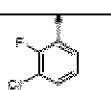
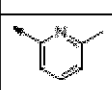
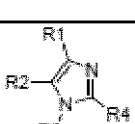
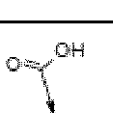
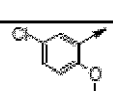
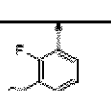
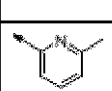
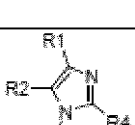
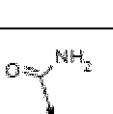
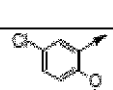
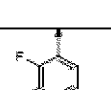
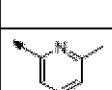
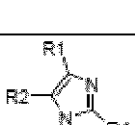
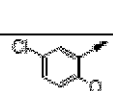
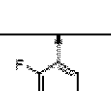
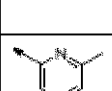
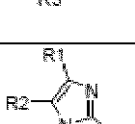
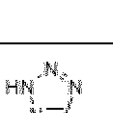
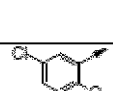
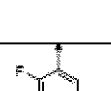
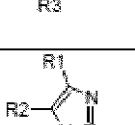
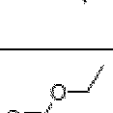
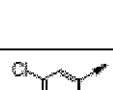
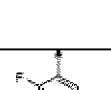
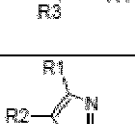
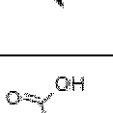
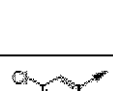
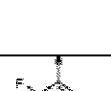
【 0 3 0 3】

10

20

30

【化 4 9】

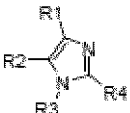
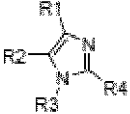
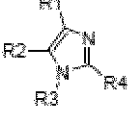
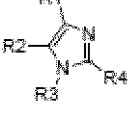
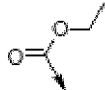
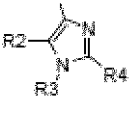
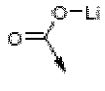
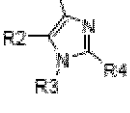
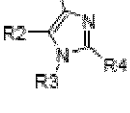
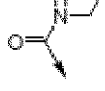
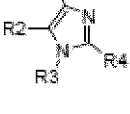
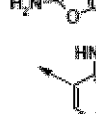
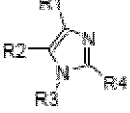
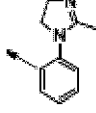
189						M+ = 474.6 AtRet = 5.63 分
190						M- = 444.7 AtRet = 4.88 分
191						M+ = 501.8 AtRet = 5.57 分
192						M- = 471.8 AtRet = 4.88 分
193						M- = 470.9 AtRet = 4.03 分
194						M+ = 454.8 AtRet = 5.63 分
195						M- = 493.9 AtRet = 5.26 分
196						M+ = 471.7 AtRet = 5.63 分
197						M- = 440.0 AtRet = 4.91 分

10

20

30

【化 5 0】

198						M+ = 442.8 At _{Ref} = 5.01 分
199						M+ = 424.9 At _{Ref} = 5.86 分
200						M- = 465.8 At _{Ref} = 5.25 分
201						M+H = 457/459 Et _{Ref} = 1.32 分
202						M+H = 429/431 Et _{Ref} = 1.15 分
203						M+H = 428/430 Et _{Ref} = 1.25 分
204						M+H = 456/458 Et _{Ref} = 1.34 分
205						M+H = 570/572 Et _{Ref} = 1.11 分
206						M+H = 583/585 Et _{Ref} = 0.99 分

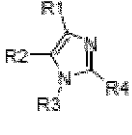
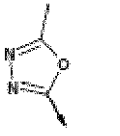
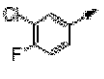
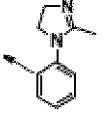
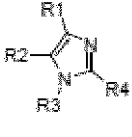
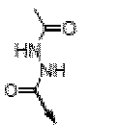
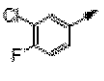
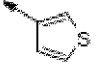
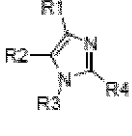
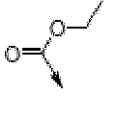
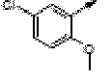
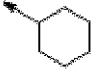
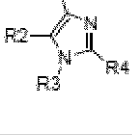
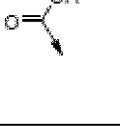
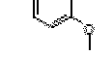
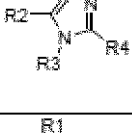
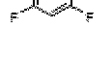
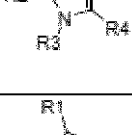
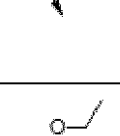
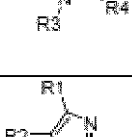
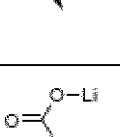
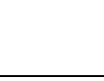
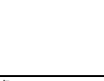
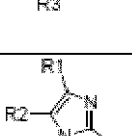
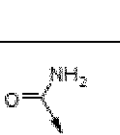
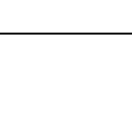
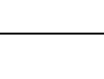
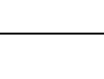
10

20

30

40

【化 5 1】

207						M+H = 565/567 st _{Ref} = 1.06 分
208						M+H = 507/509 st _{Ref} = 1.17 分
209						M+H = 491/493 st _{Ref} = 1.31 分
210						M+H = 463/465 st _{Ref} = 1.14 分
211						M+H = 497/499 st _{Ref} = 1.41 分
212						M+H = 469/471 st _{Ref} = 1.23 分
213						M+H = 475/477 st _{Ref} = 1.34 分
214						M+H = 447/449 st _{Ref} = 1.18 分
215						M+H = 446/448 st _{Ref} = 1.28 分

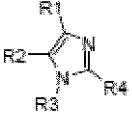
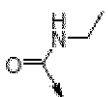
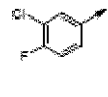
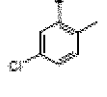
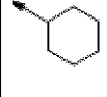
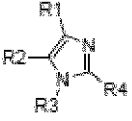
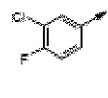
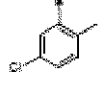
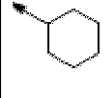
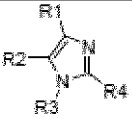
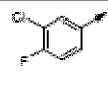
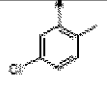
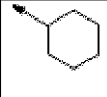
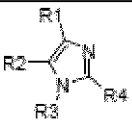
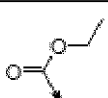
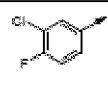
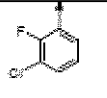
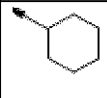
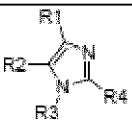
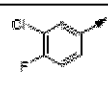
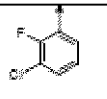
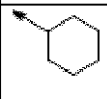
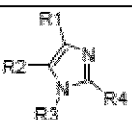
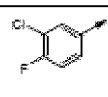
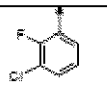
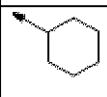
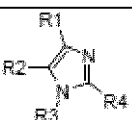
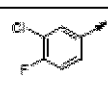
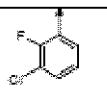
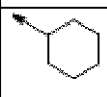
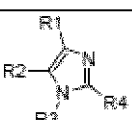
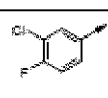
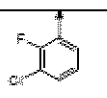
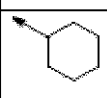
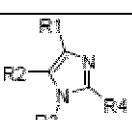
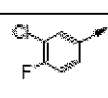
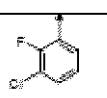
10

20

30

40

【化 5 2】

216						M+H = 474/476 B ¹ _{Ref} = 1.38 分
217						M+H = 428/430 B ¹ _{Ref} = 1.49 分
218						M+H = 471/73 B ¹ _{Ref} = 1.34 分
219						M+H = 479/481 B ¹ _{Ref} = 1.38 分
220						M+H = 451/453 B ¹ _{Ref} = 1.19 分
221						M+H = 450/452 B ¹ _{Ref} = 1.29 分
222						M+H = 432/434 B ¹ _{Ref} = 1.47 分
223						M+H = 475/477 B ¹ _{Ref} = 1.33 分
224						M+H = 489/591 B ¹ _{Ref} = 1.28 分

【 0 3 0 4】

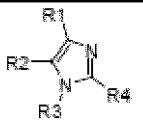
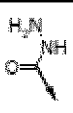
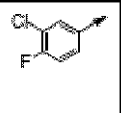
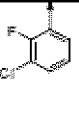
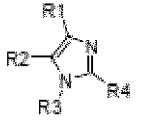
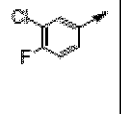
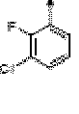
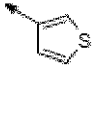
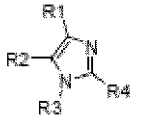
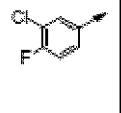
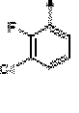
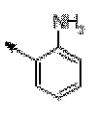
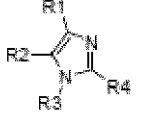
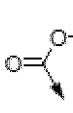
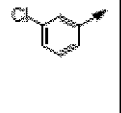
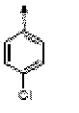
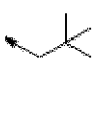
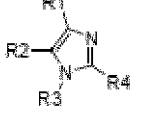
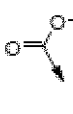
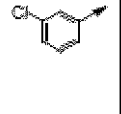
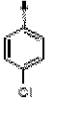
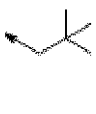
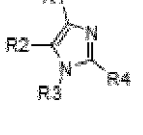
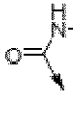
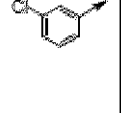
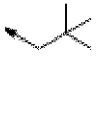
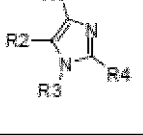
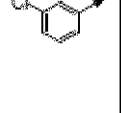
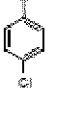
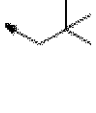
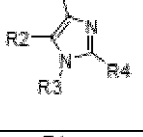
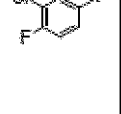
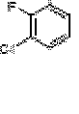
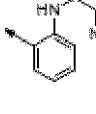
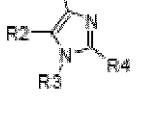
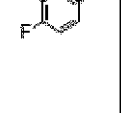
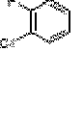
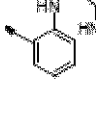
10

20

30

40

【化 5 3】

225						M+H = 465/467 $\delta t_{Ret} = 1.14$ 分
226						M+H = 490/592 $\delta t_{Ret} = 1.15$ 分
227						M+H = 459/461 $\delta t_{Ret} = 1.16$ 分
228						M+H = 431/433 $\delta t_{Ret} = 1.27$ 分
229						M+H = 403/405 $\delta t_{Ret} = 1.13$ 分
230						M+H = 430/432 $\delta t_{Ret} = 1.30$ 分
231						M+H = 515/517 $\delta t_{Ret} = 1.17$ 分
232						M+H = 502/504 $\delta t_{Ret} = 1.03$ 分
233						M+H = 559/561 $\delta t_{Ret} = 1.12$ 分

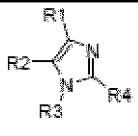
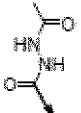
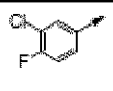
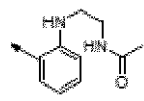
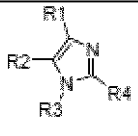
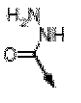
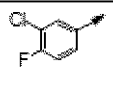
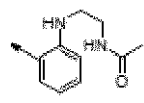
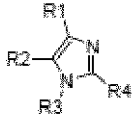
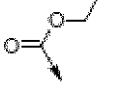
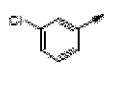
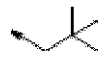
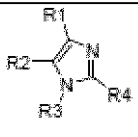
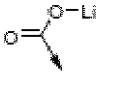
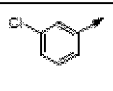
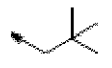
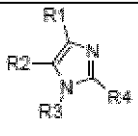
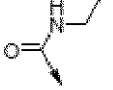
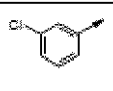
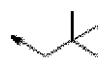
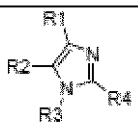
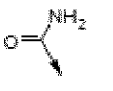
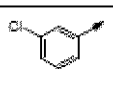
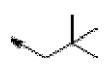
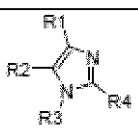
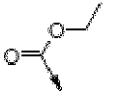
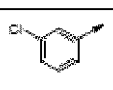
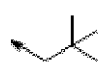
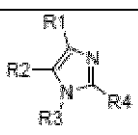
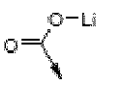
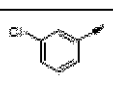
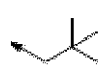
10

20

30

40

【化 5 4】

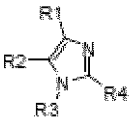
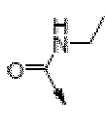
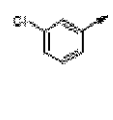
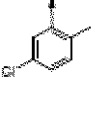
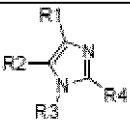
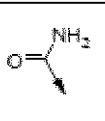
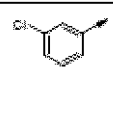
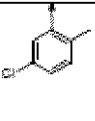
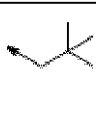
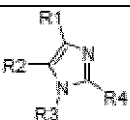
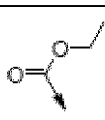
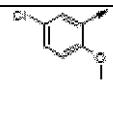
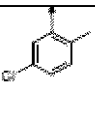
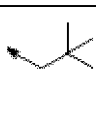
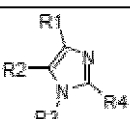
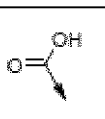
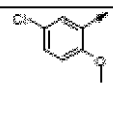
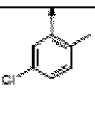
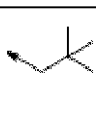
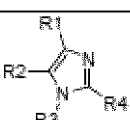
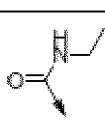
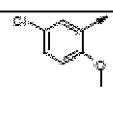
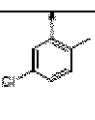
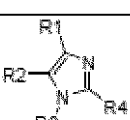
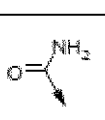
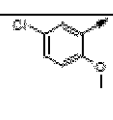
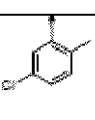
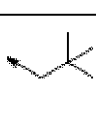
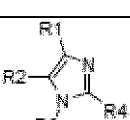
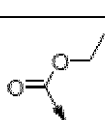
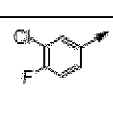
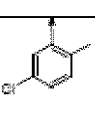
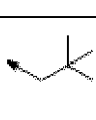
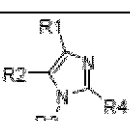
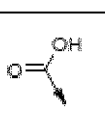
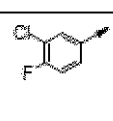
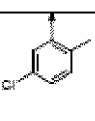
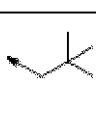
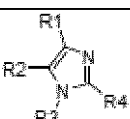
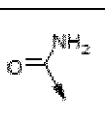
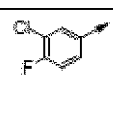
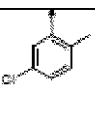
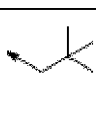
234						M+H = 601/603 st _{Ref} = 1.11 分
235						M+H = 559/561 st _{Ref} = 1.06 分
236						M+H = 431/433 st _{Ref} = 1.25 分
237						M+H = 403/405 st _{Ref} = 1.09 分
238						M+H = 430/432 st _{Ref} = 1.28 分
239						M+H = 402/404 st _{Ref} = 1.18 分
240						M+H = 445/447 st _{Ref} = 1.32 分
241						M+H = 417/419 st _{Ref} = 1.14 分

10

20

30

【化 5 5】

242						M+H = 444/446 Bt _{Ref} = 1.36 分
243						M+H = 416/418 Bt _{Ref} = 1.26 分
244						M+H = 475/477 Bt _{Ref} = 1.28 分
245						M+H = 447/449 Bt _{Ref} = 1.13 分
246						M+H = 474/476 Bt _{Ref} = 1.30 分
247						M+H = 446/448 Bt _{Ref} = 1.22 分
248						M+H = 463/465 Bt _{Ref} = 1.34 分
249						M+H = 435/437 Bt _{Ref} = 1.16 分
250						M+H = 434/436 Bt _{Ref} = 1.29 分

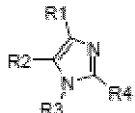
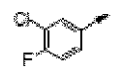
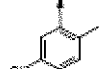
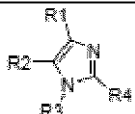
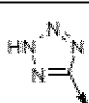
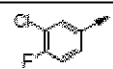
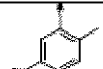
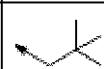
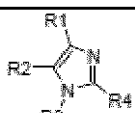
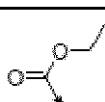
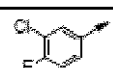
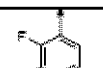
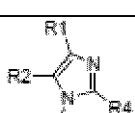
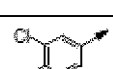
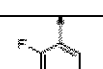
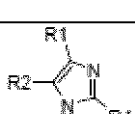
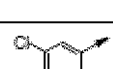
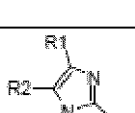
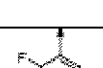
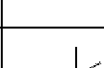
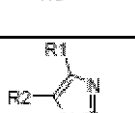
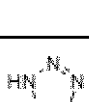
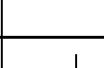
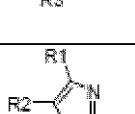
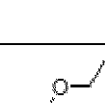
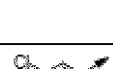
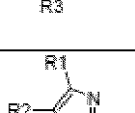
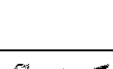
10

20

30

40

【化 5 6】

251						M+H = 416/418 TLC(DCM/EtOAc =1/1) Rf=0.61
252						M+H = 459/461 t _R = 1.34 分
253						M+H = 467/469 t _R = 1.36 分
254						M+H = 439/441 t _R = 1.17 分
255						M+H = 438/440 t _R = 1.27 分
256						M+H = 420/422 t _R = 1.45 分
257						M+H = 463/465 t _R = 1.31 分
258						M+H = 479/481 t _R = 1.36 分
259						M+H = 451/453 t _R = 1.18 分

【 0 3 0 5】

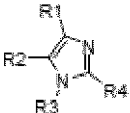
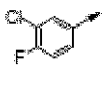
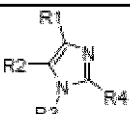
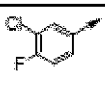
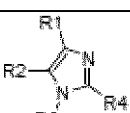
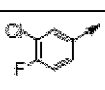
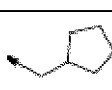
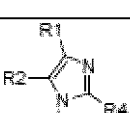
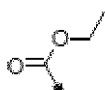
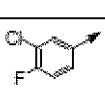
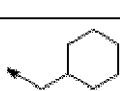
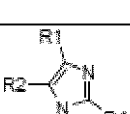
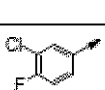
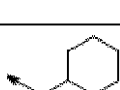
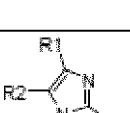
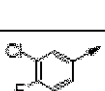
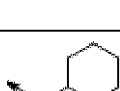
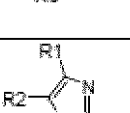
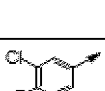
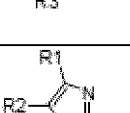
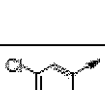
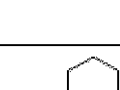
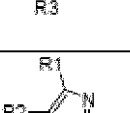
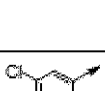
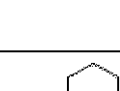
10

20

30

40

【化 5 7】

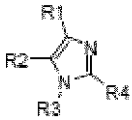
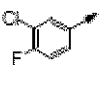
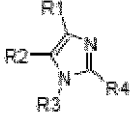
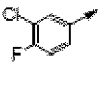
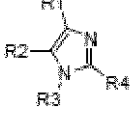
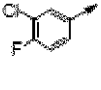
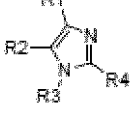
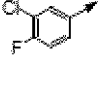
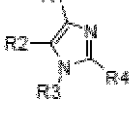
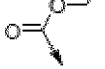
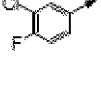
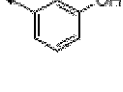
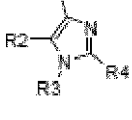
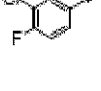
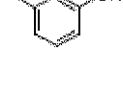
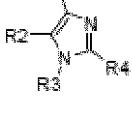
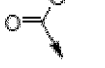
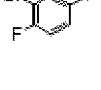
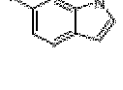
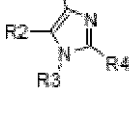
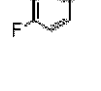
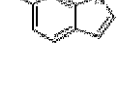
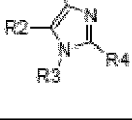
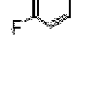
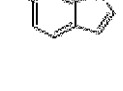
260						M+H = 450/452 Bt _{Ref} = 1.28 分
261						M+H = 432/434 Bt _{Ref} = 1.47 分
262						M+H = 475/477 Bt _{Ref} = 1.33 分
263						M+H = 493/495 Bt _{Ref} = 1.39 分
264						M+H = 451/453 Bt _{Ref} = 1.17 分
265						M+H = 465/467 Bt _{Ref} = 1.21 分
266						M+H = 464/466 Bt _{Ref} = 1.33 分
267						M+H = 446/448 Bt _{Ref} = 1.51 分
268						M+H = 489/491 Bt _{Ref} = 1.37 分

10

20

30

【化 5 8】

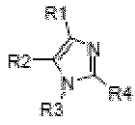
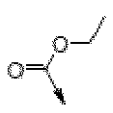
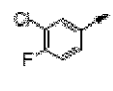
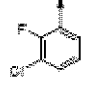
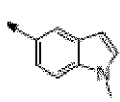
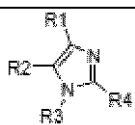
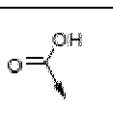
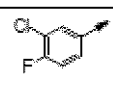
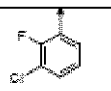
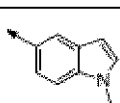
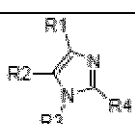
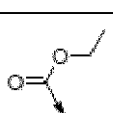
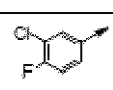
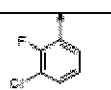
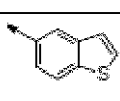
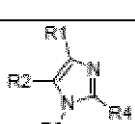
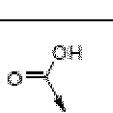
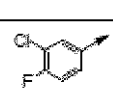
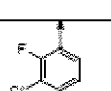
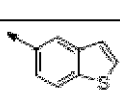
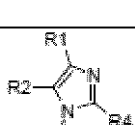
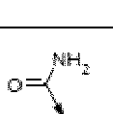
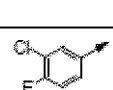
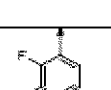
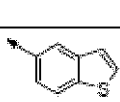
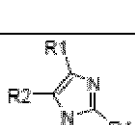
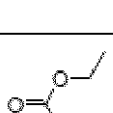
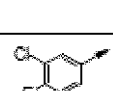
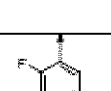
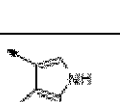
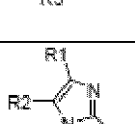
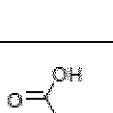
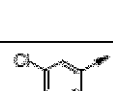
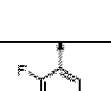
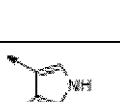
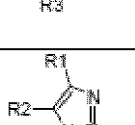
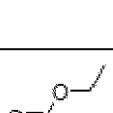
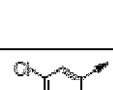
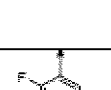
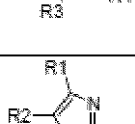
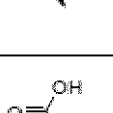
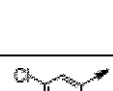
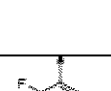
269						M+H = 451/453 st _{ref} = 1.16 分
270						M+H = 450/542 st _{ref} = 1.20 分
271						M+H = 432/434 st _{ref} = 1.36 分
272						M+H = 475/477 st _{ref} = 1.24 分
273						M+H = 489/491 st _{ref} = 1.25 分
274						M+H = 461/463 st _{ref} = 1.09 分
275						M+H = 512/514 st _{ref} = 1.29 分
276						M+H = 484/486 st _{ref} = 1.13 分
277						M+H = 483/485 st _{ref} = 1.23 分

10

20

30

【化 5 9】

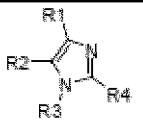
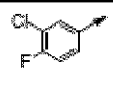
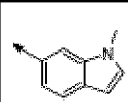
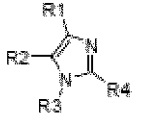
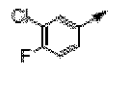
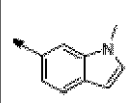
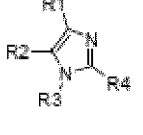
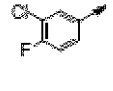
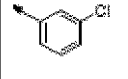
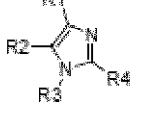
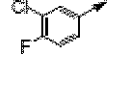
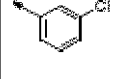
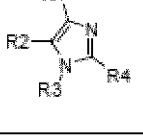
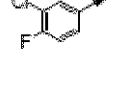
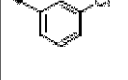
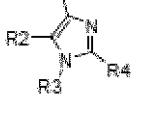
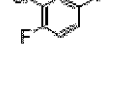
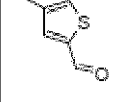
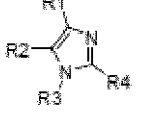
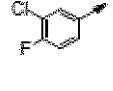
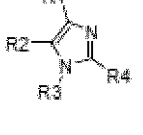
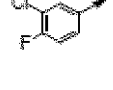
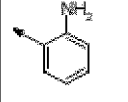
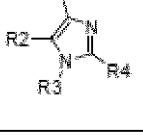
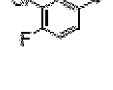
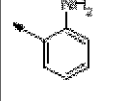
278						M+H = 526/528 st _{Ret} = 1.31 分
279						M+H = 498/500 st _{Ret} = 1.14 分
280						M+H = 529/531 st _{Ret} = 1.40 分
281						M+H = 501/503 st _{Ret} = 1.24 分
282						M+H = 500/502 st _{Ret} = 1.36 分
283						M+H = 512/514 st _{Ret} = 1.26 分
284						M+H = 484/486 st _{Ret} = 1.09 分
285						M+H = 526/528 st _{Ret} = 1.34 分
286						M+H = 498/500 st _{Ret} = 1.19 分

10

20

30

【化 6 0】

287						M+H = 497/499 $\delta t_{Ret} = 1.29$ 分
288						M+H = 484/486 $\delta t_{Ret} = 1.13$ 分
289						M+H = 507/509 $\delta t_{Ret} = 1.42$ 分
290						M+H = 479/481 $\delta t_{Ret} = 1.24$ 分
291						M+H = 478/480 $\delta t_{Ret} = 1.36$ 分
292						M+H = 507/509 TLC(hexane/EtOAc=1:1) Rf=0.48
293						M+H = 479/481 mp = 157-160 °C
294						M+H = 488/490 $\delta t_{Ret} = 1.33$ 分
295						M+H = 460/462 $\delta t_{Ret} = 1.14$ 分

【 0 3 0 6】

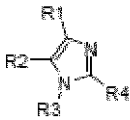
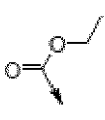
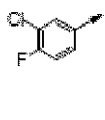
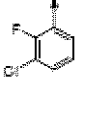
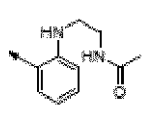
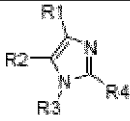
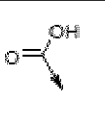
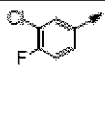
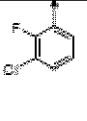
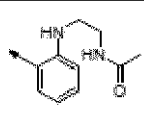
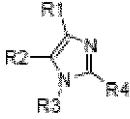
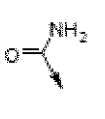
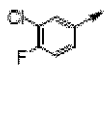
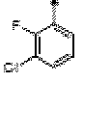
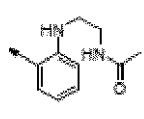
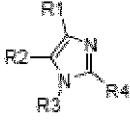
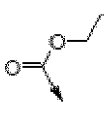
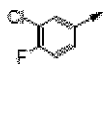
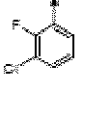
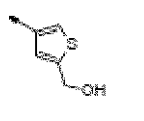
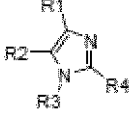
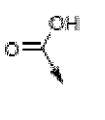
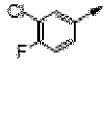
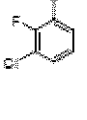
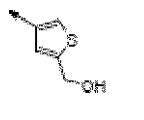
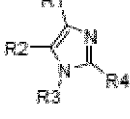
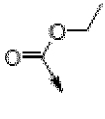
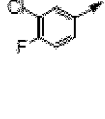
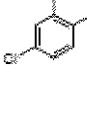
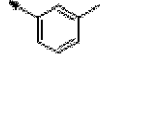
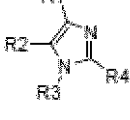
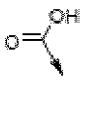
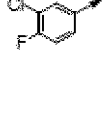
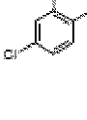
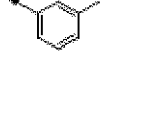
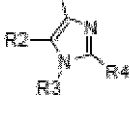
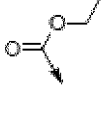
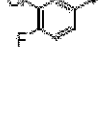
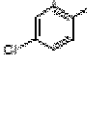
10

20

30

40

【化 6 1】

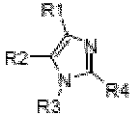
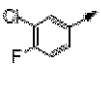
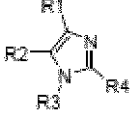
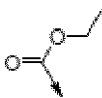
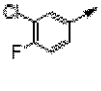
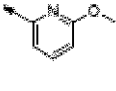
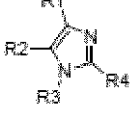
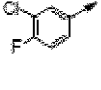
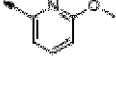
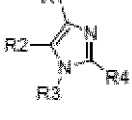
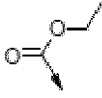
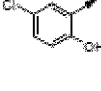
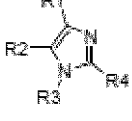
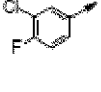
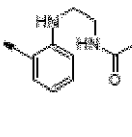
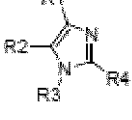
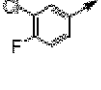
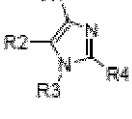
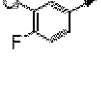
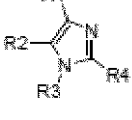
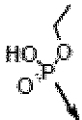
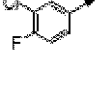
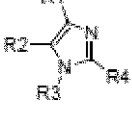
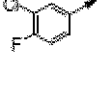
296						M+H = 573/575 st _{ref} = 1.31 分
297						M+H = 545/547 st _{ref} = 1.16 分
298						M+H = 544/546 st _{ref} = 1.16 分
299						M+H = 509/511 st _{ref} = 1.29 分
300						M+H = 481/483 st _{ref} = 1.09 分
301						M+H = 483/485 st _{ref} = 1.47 分
302						M+H = 455/457 st _{ref} = 1.27 分
303						M+H = 475/477 st _{ref} = 1.42 分

10

20

30

【化 6 2】

304						M+H = 447/449 bt _{Ref} = 1.22 分
305						M+H = 500/502 bt _{Ref} = 1.51 分
306						M+H = 472/474 bt _{Ref} = 1.32 分
307						M+ = 472.8 At _{Ref} = 5.07 分
308						M+H = 584/586 bt _{Ref} = 1.11 分
309						M+1 = 468.9 At _{Ref} = 4.42 分.
310						M+1 = 543/545 bt _{Ref} = 1.41 分
311						M+1 = 515/517 bt _{Ref} = 1.08 分
312						M+1 = 487/489 bt _{Ref} = 1.00 分

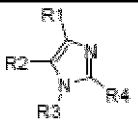
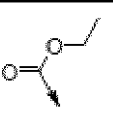
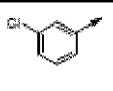
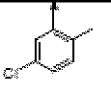
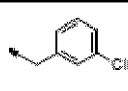
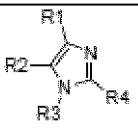
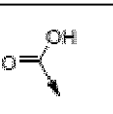
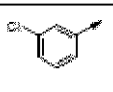
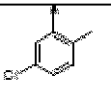
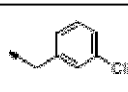
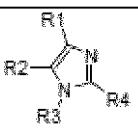
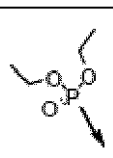
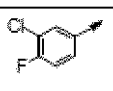
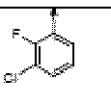
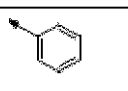
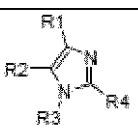
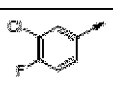
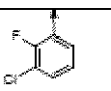
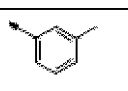
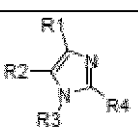
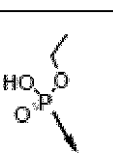
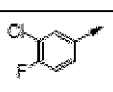
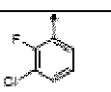
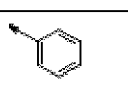
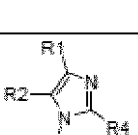
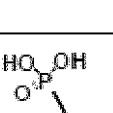
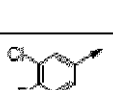
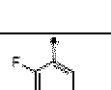
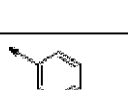
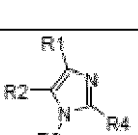
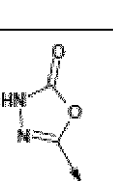
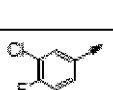
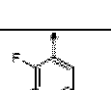
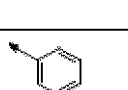
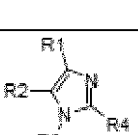
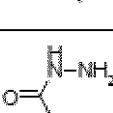
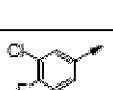
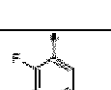
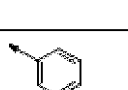
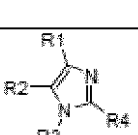
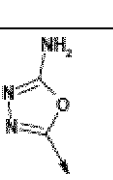
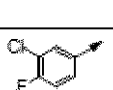
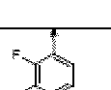
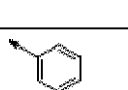
10

20

30

40

【化 6 3】

313						M+ = 500.0 At _{Ret} = 5.79 分
314						M+ = 472.9 At _{Ret} = 5.09 分
315						M+1 = 537/539 Et _{Ret} = 1.34 分
316						[M+1]+ = 492/494 Et _{Ret} = 1.18 分
317						M+1 = 509/511 Et _{Ret} = 1.03 分
318						M+1 = 481/483 Et _{Ret} = 0.94 分
319						M+1 = 486.7 At _{Ret} = 5.08 分
320						M-1 = 444.9 At _{Ret} = 4.33 分
321						M+1 = 485.8 At _{Ret} = 4.73 分

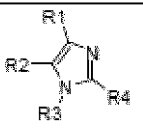
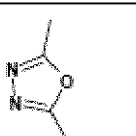
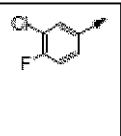
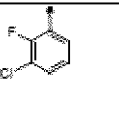
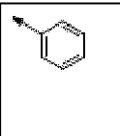
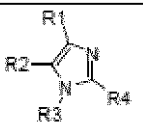
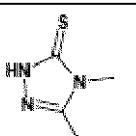
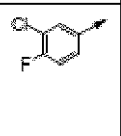
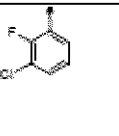
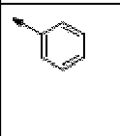
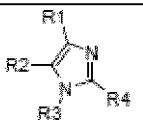
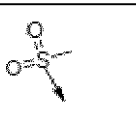
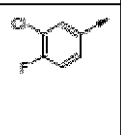
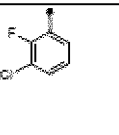
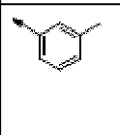
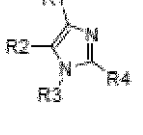
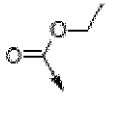
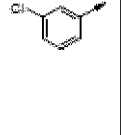
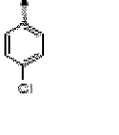
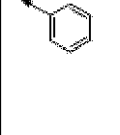
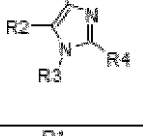
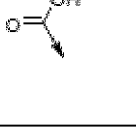
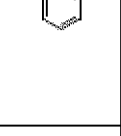
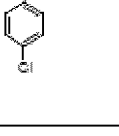
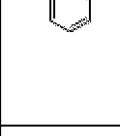
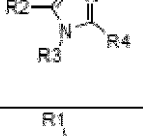
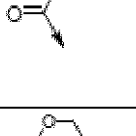
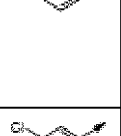
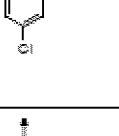
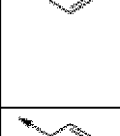
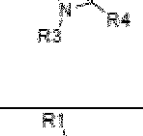
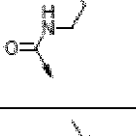
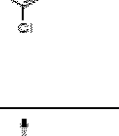
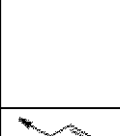
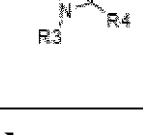
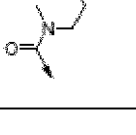
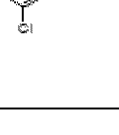
10

20

30

40

【化 6 4】

322						$M+1=484.8$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 5.27$ 分
323						$M+1=515.7$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 5.25$ 分
324						$[M+1]^+ = 493/495$ $B_{Ref}^{t_{Ref}} = 1.38$ 分
325						$M+ = 438.1$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 5.44$ 分
326						$M+ = 409.0$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 4.73$ 分
327						$M+ = 423.9$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 5.26$ 分
328						$M+ = 523.2$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 4.57$ 分
329						$M+ = 509.2$ $A_{Ref}^{t_{Ref}} = 4.45$ 分

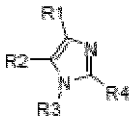
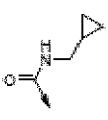
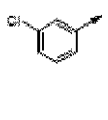
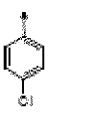
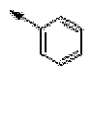
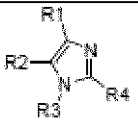
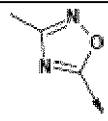
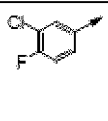
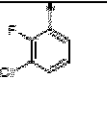
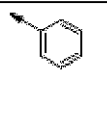
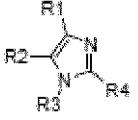
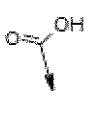
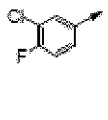
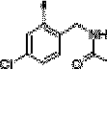
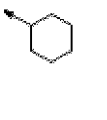
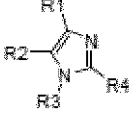
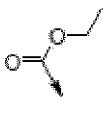
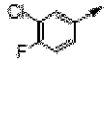
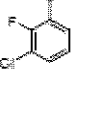
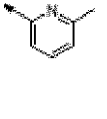
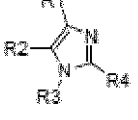
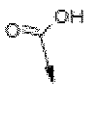
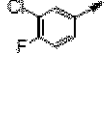
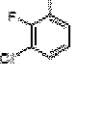
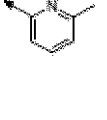
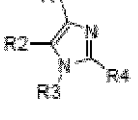
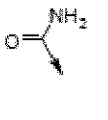
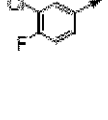
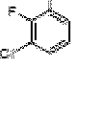
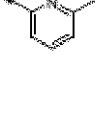
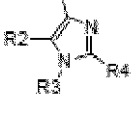
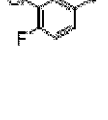
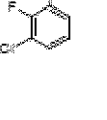
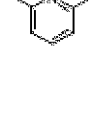
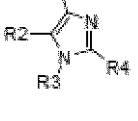
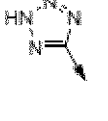
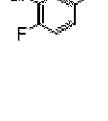
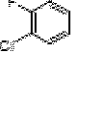
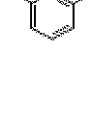
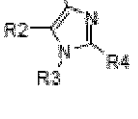
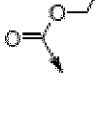
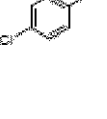
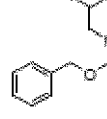
【 0 3 0 7】

10

20

30

【化 6 5】

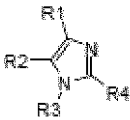
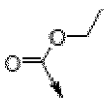
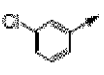
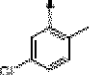
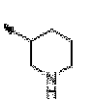
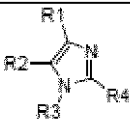
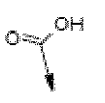
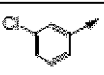
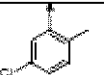
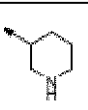
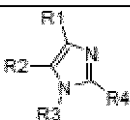
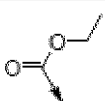
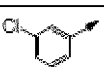
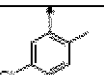
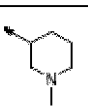
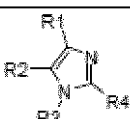
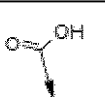
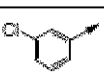
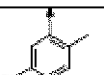
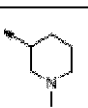
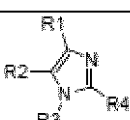
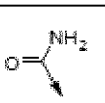
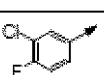
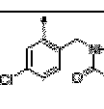
330						M+ = 463.4 At _{Ret} = 5.69 分
331						M+ = 484.7 At _{Ret} = 5.59 分
332						M+ = 533.8 At _{Ret} = 4.75 分
333						M+ = 489.7 At _{Ret} = 5.66 分
334						M- = 458.0 At _{Ret} = 4.93 分
335						M+ = 460.8 At _{Ret} = 5.00 分
336						M+ = 442.9 At _{Ret} = 5.84 分
337						M- = 483.9 At _{Ret} = 5.16 分
338						M+ = 593.0 At _{Ret} = 5.73 分

10

20

30

【化 6 6】

339						M+ = 460.2 At _{Ret} = 4.35 分
340						M+ = 434.0 At _{Ret} = 5.19 分
341						M+ = 476.0 At _{Ret} = 4.41 分
342						M+ = 445.0 At _{Ret} = 3.96 分
343						M+1= 504.9: ¹ H NMR: (DMSO-d ₆) 8.38 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 5H), 1.23 -0.99 (m, 5H)

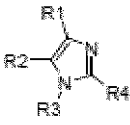
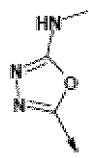
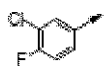
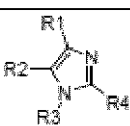
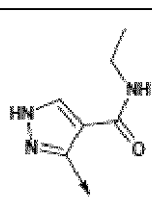
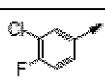
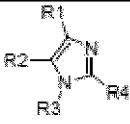
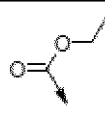
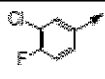
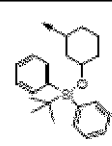
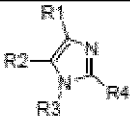
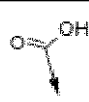
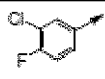
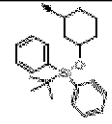
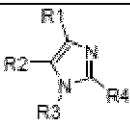
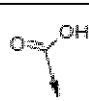
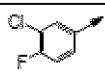
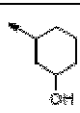
10

20

30

40

【化 6 7】

344						M+1= 506.0; ¹ H NMR: (CDCl ₃) 7.52 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 4H)
345						M+1 = 683.1 A _{t_{Ref}} = 4.06 分
346						M+ = 731.2 A _{t_{Ref}} = 7.41 分
347						M- = 699.0 A _{t_{Ref}} = 6.78 分
348						M+ = 465.0 A _{t_{Ref}} = 4.26 分

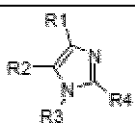
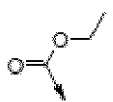
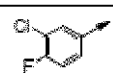
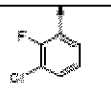
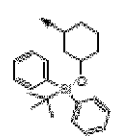
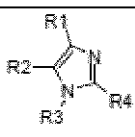
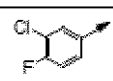
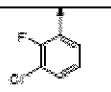
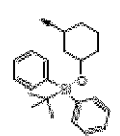
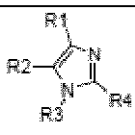
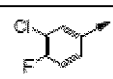
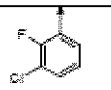
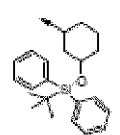
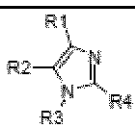
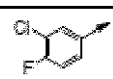
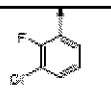
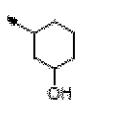
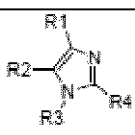
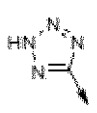
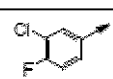
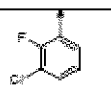
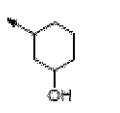
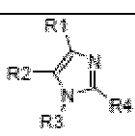
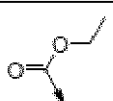
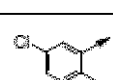
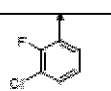
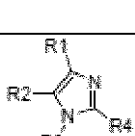
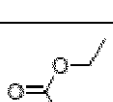
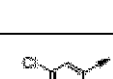
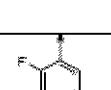
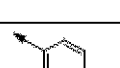
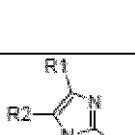
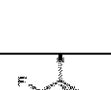
10

20

30

40

【化 6 8】

349						M+ = 735.2 AtRet = 7.64 分
350						M+ = 707.2 AtRet = 6.94 分
351						M+ = 706.3 AtRet = 7.34 分
352						M+ = 469.0 AtRet = 4.29 分
353						M+ = 492.2 AtRet = 4.70 分
354						M+ = 484.8 AtRet = 5.57 分
355						M+ = 585.1 AtRet = 4.12 分
356						M- = 555.1 AtRet = 3.67

10

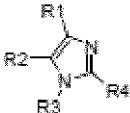
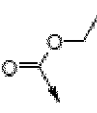
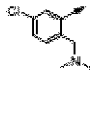
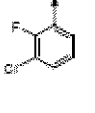
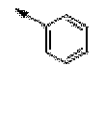
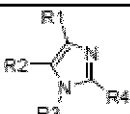
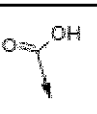
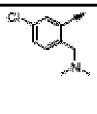
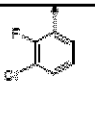
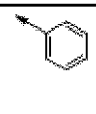
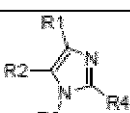
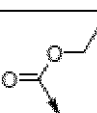
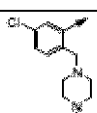
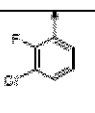
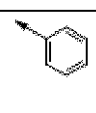
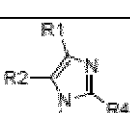
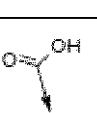
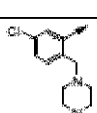
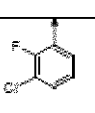
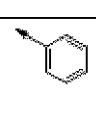
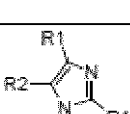
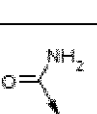
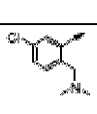
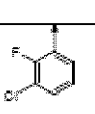
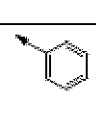
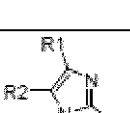
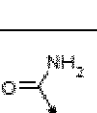
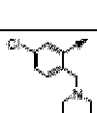
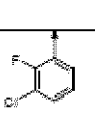
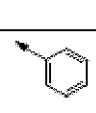
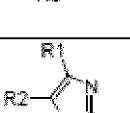
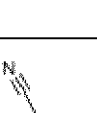
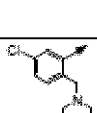
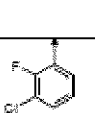
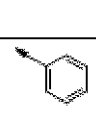
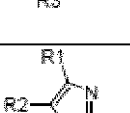
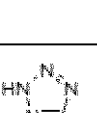
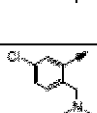
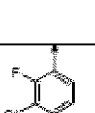
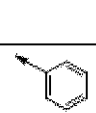
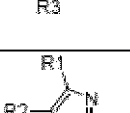
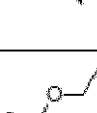
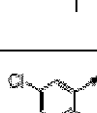
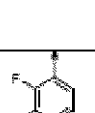
20

30

40

【 0 3 0 8 】

【化 6 9】

357						M+ = 514.2 At _{Ref} = 4.51 分
358						M+ = 486.1 At _{Ref} = 4.10 分
359						M+ = 569.9 At _{Ref} = 4.60 分
360						M+ = 541.2 At _{Ref} = 4.08 分
361						M+ = 485.1 At _{Ref} = 4.32 分
362						M+ = 540.0 At _{Ref} = 4.10 分
363						M+ = 522.2 At _{Ref} = 4.58 分
364						M+ = 565.1 At _{Ref} = 4.31 分
365						M+ = 490.8 At _{Ref} = 5.88 分

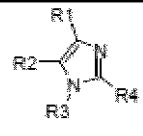
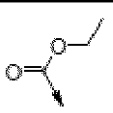
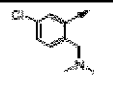
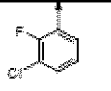
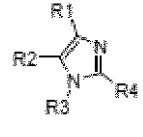
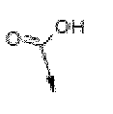
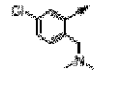
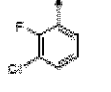
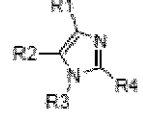
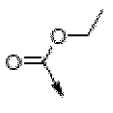
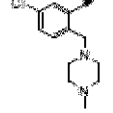
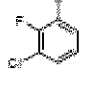
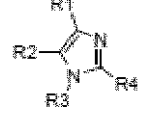
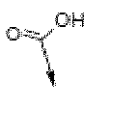
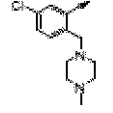
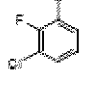
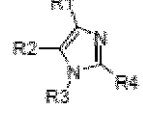
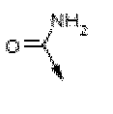
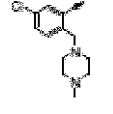
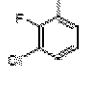
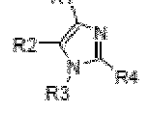
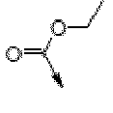
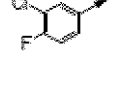
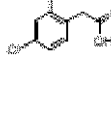
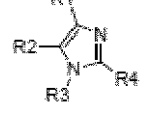
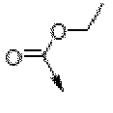
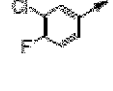
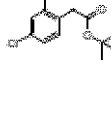
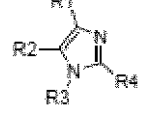
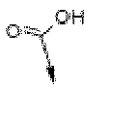
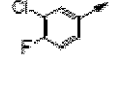
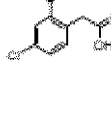
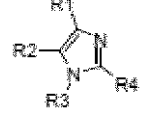
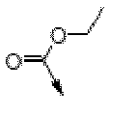
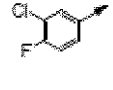
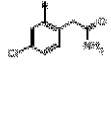
10

20

30

40

【化 7 0】

366						M+ = 520.2 AtRet = 4.73 分
367						M+ = 492.0 AtRet = 4.01 分
368						M+ = 575.2 AtRet = 4.77 分
369						M+ = 547.2 AtRet = 3.88 分
370						M+ = 547.2 AtRet = 3.89 分
371						M+H = 519/521 stRet = 1.23 分
372						M+H = 575/577 stRet = 1.51 分
373						M+H = 491/493 stRet = 1.07 分
374						M+H = 518/520 stRet = 1.17 分

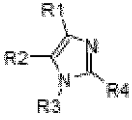
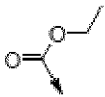
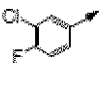
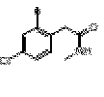
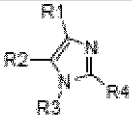
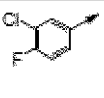
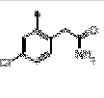
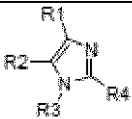
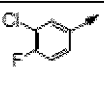
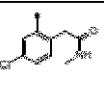
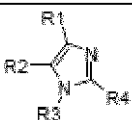
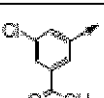
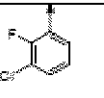
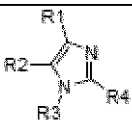
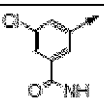
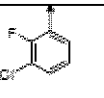
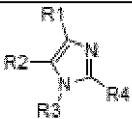
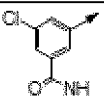
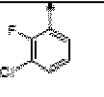
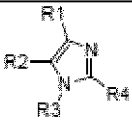
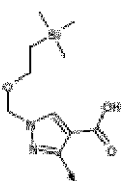
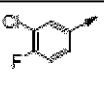
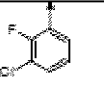
10

20

30

40

【化 7 1】

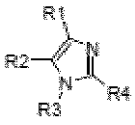
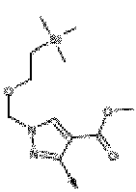
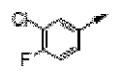
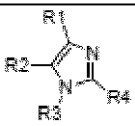
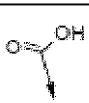
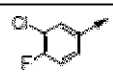
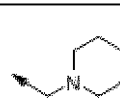
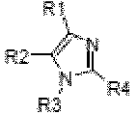
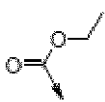
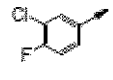
375						M+H = 532/534 Bt _{Ref} = 1.21 分
376						M+H = 490/492 Bt _{Ref} = 1.01 分
377						M+H = 504/506 Bt _{Ref} = 1.05 分
378						M+ = 458.0 At _{Ref} = 5.46 分
379						M+ = 472.9 At _{Ref} = 5.30 分
380						M+ = 516.0 At _{Ref} = 4.85 分
381						M+1 = 382.6 At _{Ref} = 5.26 分

10

20

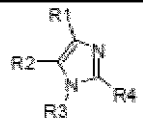
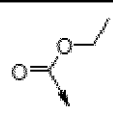
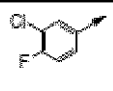
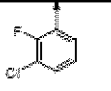
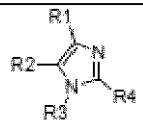
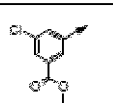
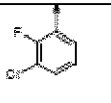
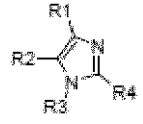
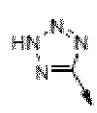
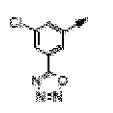
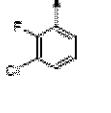
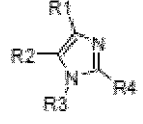
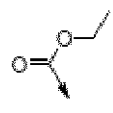
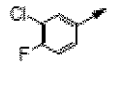
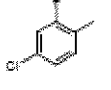
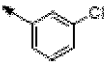
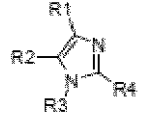
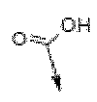
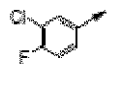
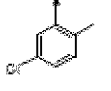
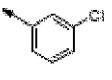
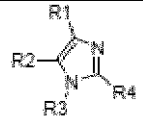
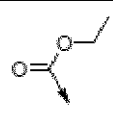
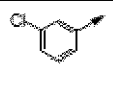
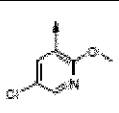
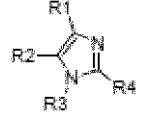
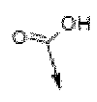
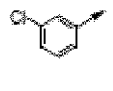
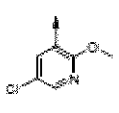
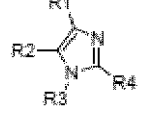
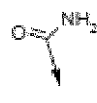
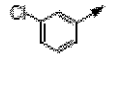
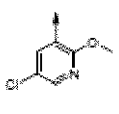
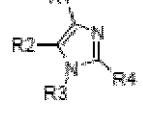
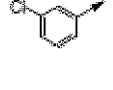
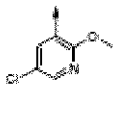
30

【化 7 2】

382						$A_{\text{Ret}} = 5.80$ 分. ^1H NMR (CDCl_3) 8.10 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.09 (dd, 2H), 3.60 (dd, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H), 1.19 (t, 3H), 0.98-0.84 (m, 7H), 0.01 (s, 9H).
383						$M^+ = 468.0$ $A_{\text{Ret}} = 4.06$ 分
384						$M^+ = 481.3$ $A_{\text{Ret}} = 5.30$ 分

【0309】

【化 7 3】

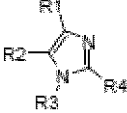
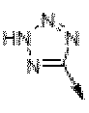
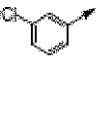
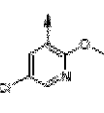
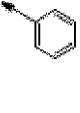
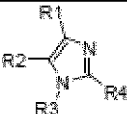
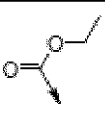
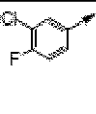
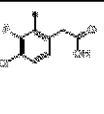
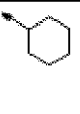
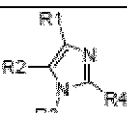
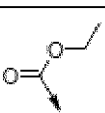
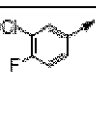
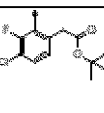
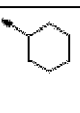
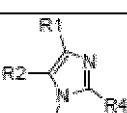
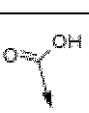
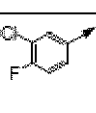
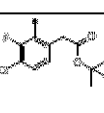
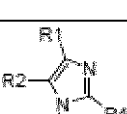
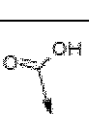
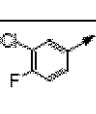
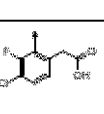
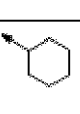
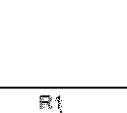
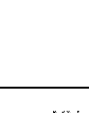
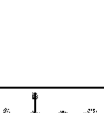
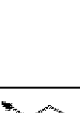
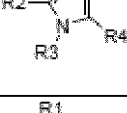
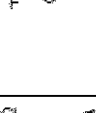
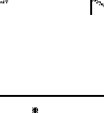
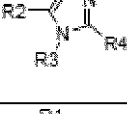
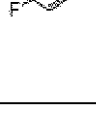
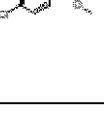
385						M+ = 467.8 At _{Ret} = 4.44 分
386						M+ = 467.8 At _{Ret} = 5.90 分
387						M+ = 522.0 At _{Ret} = 5.50 分
388						M+H = 503/505 At _{Ret} = 1.52 分
389						M+H = 475/477 At _{Ret} = 1.34 分
390						M+ = 469.8 At _{Ret} = 5.38 分
391						M- = 441.9 At _{Ret} = 4.73 分
392						M+ = 440.0 At _{Ret} = 4.85 分
393						M+ = 422.9 At _{Ret} = 5.81 分

10

20

30

【化 7 4】

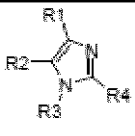
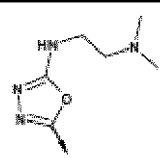
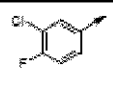
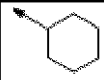
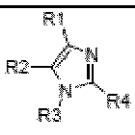
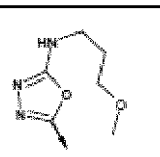
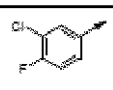
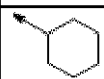
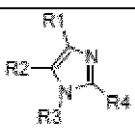
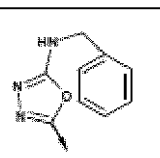
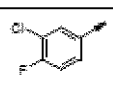
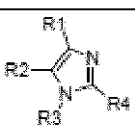
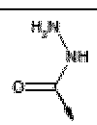
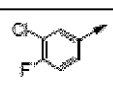
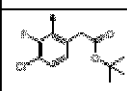
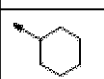
394						M+ = 465.9 A _{t_{Ref}} = 5.28 分
395						M+1 = 537/539 B _{t_{Ref}} = 1.33 分
396						M+1 = 593/595 B _{t_{Ref}} = 1.60 分
397						M-1 = 563/565 B _{t_{Ref}} = 1.41 分
398						[M-1]-CO ₂ = 463/465 B _{t_{Ref}} = 1.13 分
399						M+1 = 564/566 B _{t_{Ref}} = 1.47 分
400						M+1 = 522/524 B _{t_{Ref}} = 1.33 分
401						M+1 = 508/510 B _{t_{Ref}} = 1.18 分

10

20

30

【化 7 5】

402						M+H = 562.8 AtRet = 4.70 分
403						M+H = 562.1 AtRet = 5.38 分
404						M+H = 582.5 AtRet = 5.81 分
405						M+1 = 579/581 ¹ H NMR (DMSO d ₆) 9.05 (s, HN), 7.76 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.35 (s, H ₂ N), 3.28 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.25-1.05 (m, 3H).

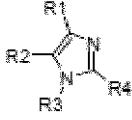
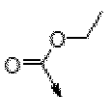
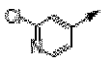
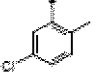
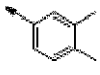
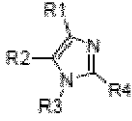
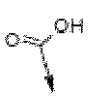
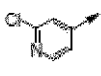
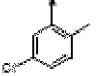
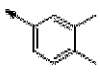
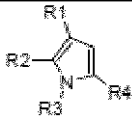
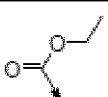
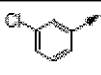
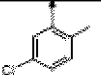
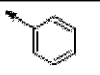
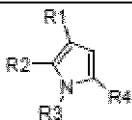
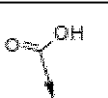
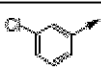
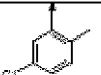
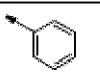
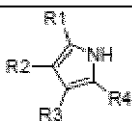
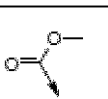
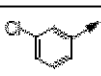
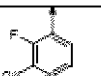
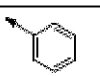
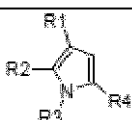
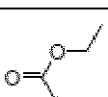
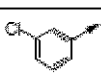
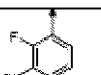
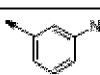
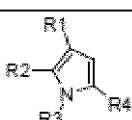
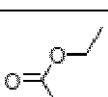
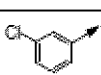
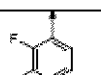
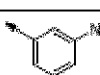
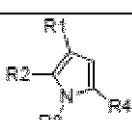
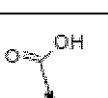
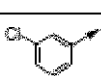
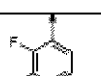
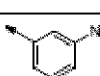
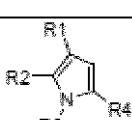
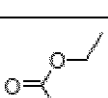
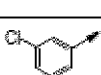
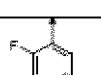
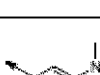
10

20

30

40

【化 7 6】

406						M+ = 481.9 At _{Ret} = 5.59 分
407						M+ = 453.9 At _{Ret} = 4.91 分
408						M+ = 450.0 At _{Ret} = 6.97 分
409						M- = 421.9 At _{Ret} = 5.47 分
410						[M+1] ⁺ = 440/442 Et _{Ret} = 1.42 分
411						M+ = 500.7 At _{Ret} = 6.38 分
412						M+ = 470.7 At _{Ret} = 4.88 分
413						M- = 440.8 At _{Ret} = 4.19 分
414						M+ = 496.9 At _{Ret} = 5.36 分

【 0 3 1 0 】

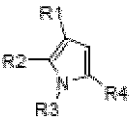
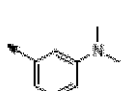
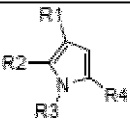
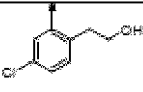
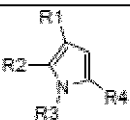
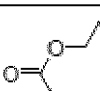
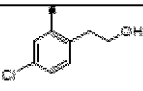
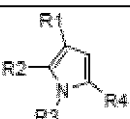
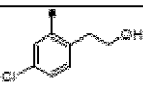
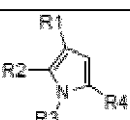
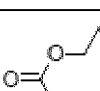
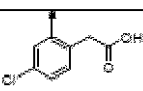
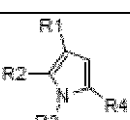
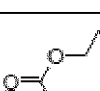
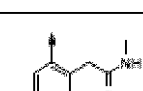
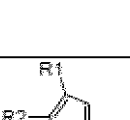
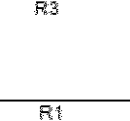
10

20

30

40

【化 7 7】

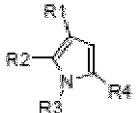
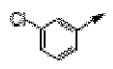
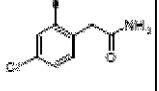
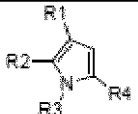
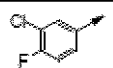
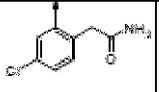
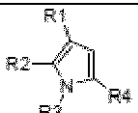
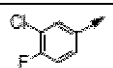
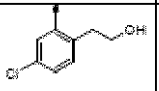
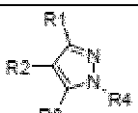
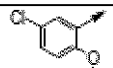
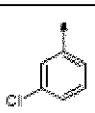
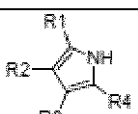
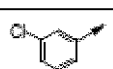
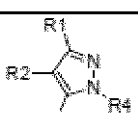
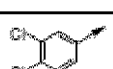
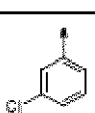
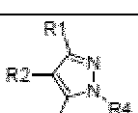
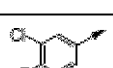
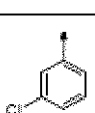
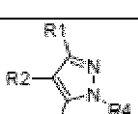
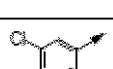
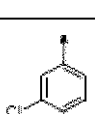
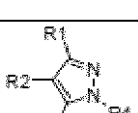
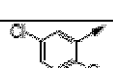
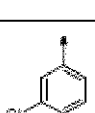
415						M- = 440.8 At _{Ret} = 4.19 分
416						M+ = 454.0 At _{Ret} = 5.06 分
417						M+ = 482.0 At _{Ret} = 5.94 分
418						M- = 468.1 At _{Ret} = 5.13 分
419						M+ = 499.8 At _{Ret} = 5.97 分
420						M- = 507.0 At _{Ret} = 5.67 分
421						M- = 477.0 At _{Ret} = 4.86 分
422						M+ = 494.0 At _{Ret} = 6.97 分

10

20

30

【化 7 8】

423						M+ = 466.0 At _{Ret} = 4.95 分
424						M+ = 484.0 At _{Ret} = 4.72 分
425						M- = 467.1 At _{Ret} = 4.65 分
426 *						[M+H]+ = 438.8 ct _{Ret} = 2.58 分
427						[M+1]+ = 426/428 Et _{Ret} = 1.30 分
428						[M+H]+ = 444.7 ct _{Ret} = 2.80 分
429						[M+H]+ = 426.8 ct _{Ret} = 2.67 分
430						[M+H]+ = 414.8 ct _{Ret} = 2.87 分
431 *						[M+H]+ = 453.1 ct _{Ret} = 2.72 分

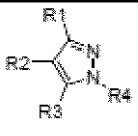
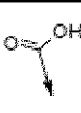
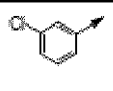
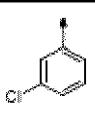
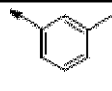
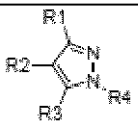
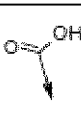
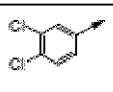
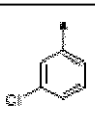
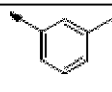
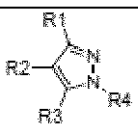
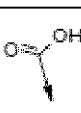
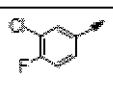
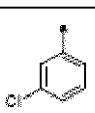
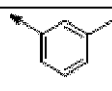
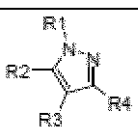
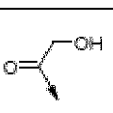
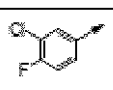
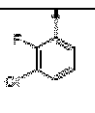
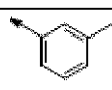
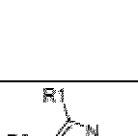
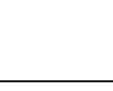
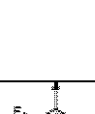
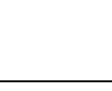
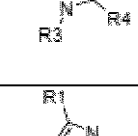
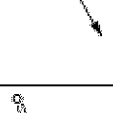
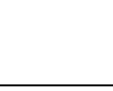
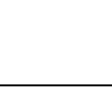
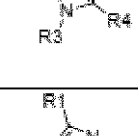
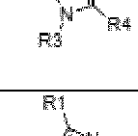
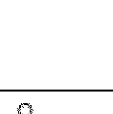
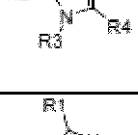
10

20

30

40

【化 7 9】

432						$[M+H]^+ = 423.0$ $t_{Ret} = 2.76$ 分
433						$[M+H]^+ = 456.9$ $t_{Ret} = 2.93$ 分
434						$[M+H]^+ = 440.7$ $t_{Ret} = 2.83$ 分
435						IR: 1745 cm ⁻¹ (s) $t_{Ret} = 1.49$ 分
436						$M+1 = 484.1$ $t_{Ret} = 5.56$ 分
437						$M+1 = 502.7$ $t_{Ret} = 5.20$ 分
438						$M+ = 395.9$ $t_{Ret} = 4.56$ 分
439						$M+ = 496.0$ $t_{Ret} = 5.34$ 分
440						$M+ = 437.9$ $t_{Ret} = 4.60$ 分

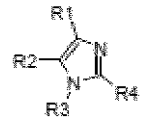
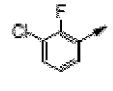
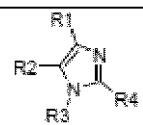
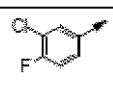
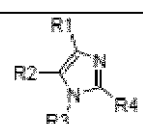
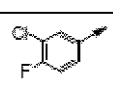
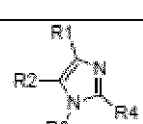
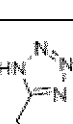
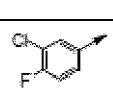
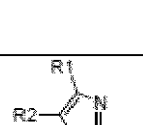
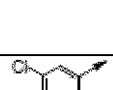
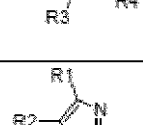
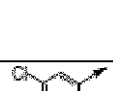
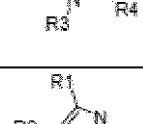
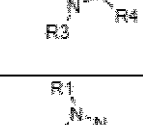
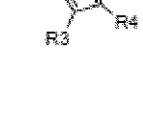
10

20

30

40

【化 8 0】

441						M+ = 414.9 AtRet = 4.20 分
442						M+ = 432.7 AtRet = 4.38 分
443						M+Cl- = 405.8 AtRet = 5.29 分
444						M+Cl- = 451.0 AtRet = 4.59 分
445						M+ = 444.8 AtRet = 4.25 分
446						M+ = 453.8 AtRet = 5.11 分
447						M- = 469.9 AtRet = 3.93 分
448						AtRet = 1.48 分 TLC(hexane/EtOAc 3:1): Rf = 0.34.
449						M- = 423.9 AtRet = 3.71 分

【 0 3 1 1】

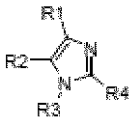
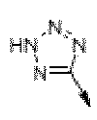
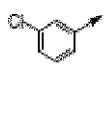
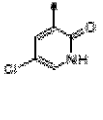
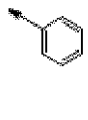
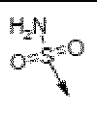
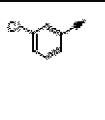
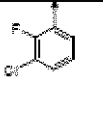
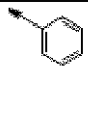
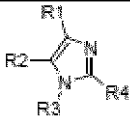
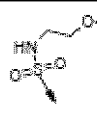
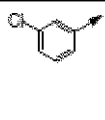
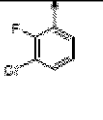
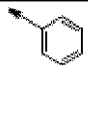
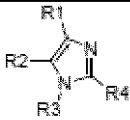
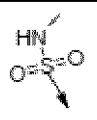
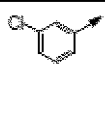
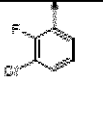
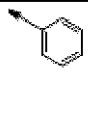
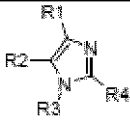
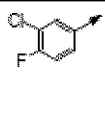
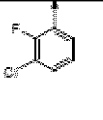
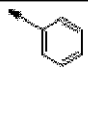
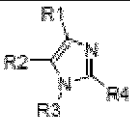
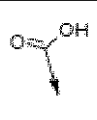
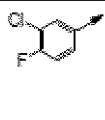
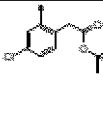
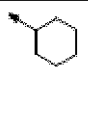
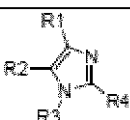
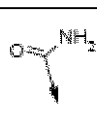
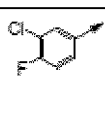
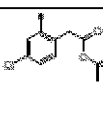
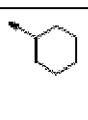
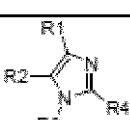
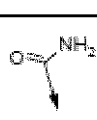
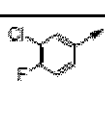
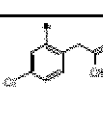
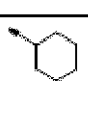
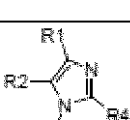
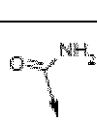
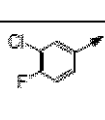
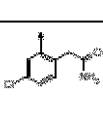
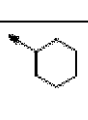
10

20

30

40

【化 8 1】

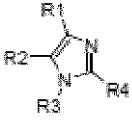
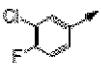
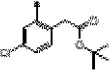
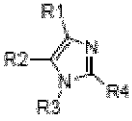
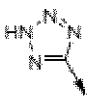
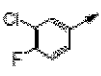
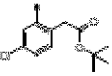
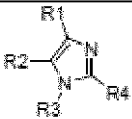
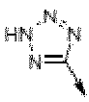
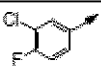
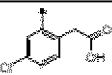
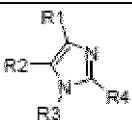
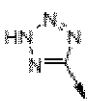
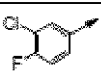
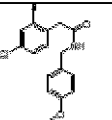
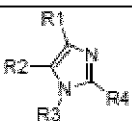
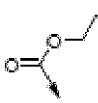
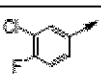
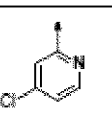
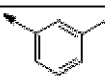
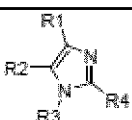
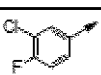
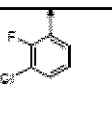
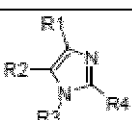
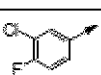
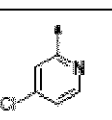
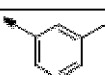
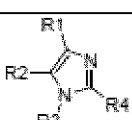
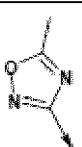
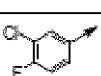
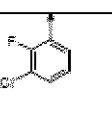
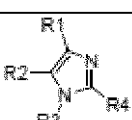
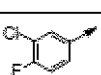
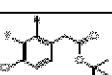
450						M+ = 451.9 At _{Ref} = 2.03 分
451						M- = 461.9 At _{Ref} = 3.73 分
452						M+ = 521.9 At _{Ref} = 4.16 分
453						M+ = 477.8 At _{Ref} = 4.31 分
454						M- = 465.9 At _{Ref} = 5.21 分
455						M+H = 547/549 Bt _{Ref} = 1.35 分
456						M+H = 546/548 Bt _{Ref} = 1.47 分
457						M+H = 490/492 Bt _{Ref} = 1.14 分
458						M+H = 489/491 Bt _{Ref} = 1.07 分

10

20

30

【化 8 2】

459						M+H = 528/530 Bt _{Ref} = 1.65 分
460						M+H = 571/573 Bt _{Ref} = 1.50 分
461						M+H = 515/517 Bt _{Ref} = 1.20 分
462						M+H = 634/636 Bt _{Ref} = 1.33 分
463						[M+1] ⁺ = 470/472 Bt _{Ref} = 1.37 分
464						M+1 = 469.8. At _{Ref} = 5.43 分
465						[M+1] ⁺ = 442/444 Bt _{Ref} = 1.18 分
466						M+1 = 484.7 At _{Ref} = 5.44 分
467						M+1 = 604/606 Bt _{Ref} = 1.36 分

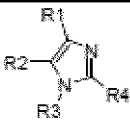
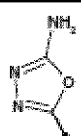
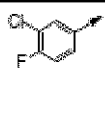
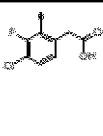
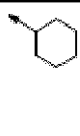
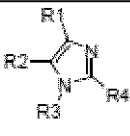
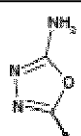
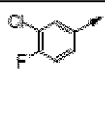
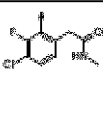
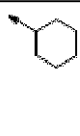
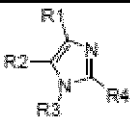
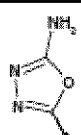
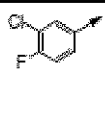
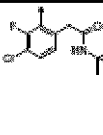
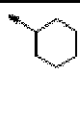
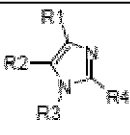
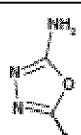
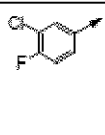
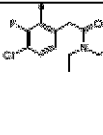
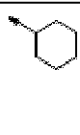
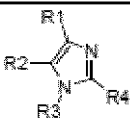
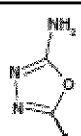
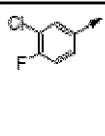
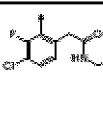
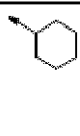
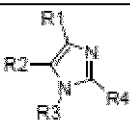
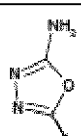
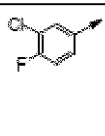
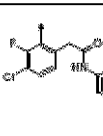
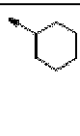
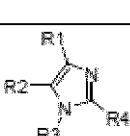
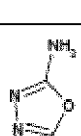
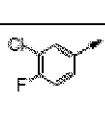
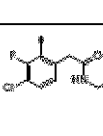
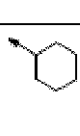
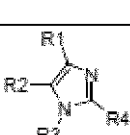
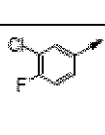
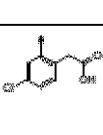
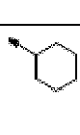
10

20

30

40

【化 8 3】

468						M+1 = 548/550 St _{Ref} = 1.11 分
469						M+1 = 561/563 St _{Ref} = 1.11 分
470						M+1 = 603/605 St _{Ref} = 1.30 分
471						M+1 = 679/681 St _{Ref} = 1.36 分
472						M+1 = 635/637 St _{Ref} = 1.17 分
473						M+1 = 641/643 St _{Ref} = 1.34 分
474						M+1 = 603/605 St _{Ref} = 1.26 分
475						M+1 = 530.4 At _{Ref} = 4.98 分

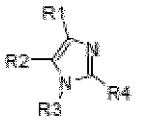
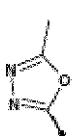
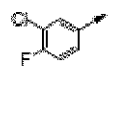
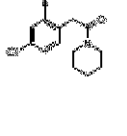
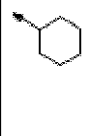
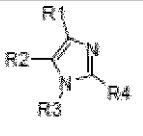
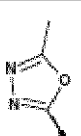
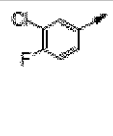
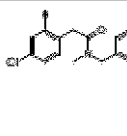
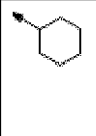
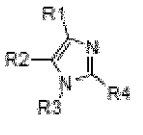
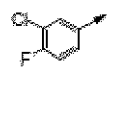
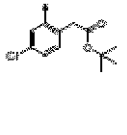
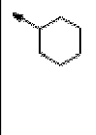
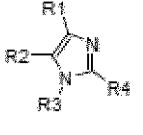
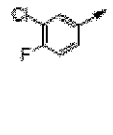
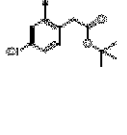
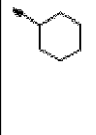
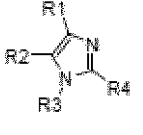
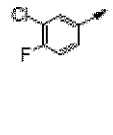
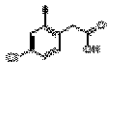
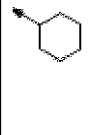
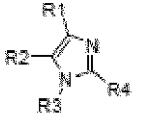
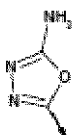
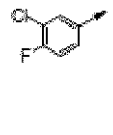
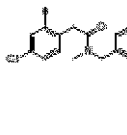
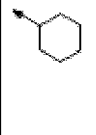
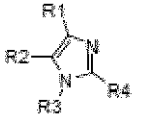
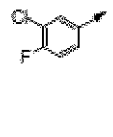
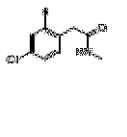
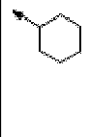
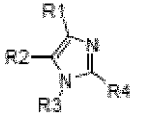
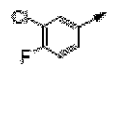
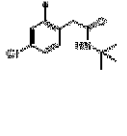
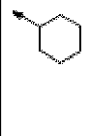
10

20

30

40

【化 8 4】

476						M+1 = 596/598 $\delta t_{Ret} = 1.35$ 分
477						M+1 = 633/635 $\delta t_{Ret} = 1.07$ 分
478						M+1 = 564.6 $\delta t_{Ret} = 5.23$ 分
479						M+1 = 588.1 $\delta t_{Ret} = 5.55$ 分
480						M+1 = 530/532 $\delta t_{Ret} = 1.08$ 分
481						M+1 = 634/636 $\delta t_{Ret} = 0.98$ 分
482						M+1 = 543/545 $\delta t_{Ret} = 1.07$ 分
483						M+1 = 585/587 $\delta t_{Ret} = 1.24$ 分

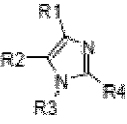
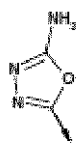
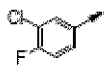
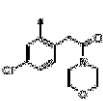
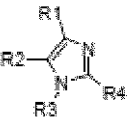
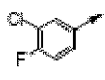
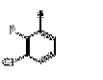
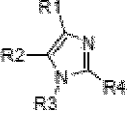
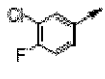
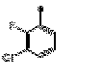
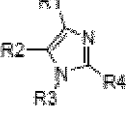
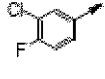
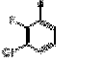
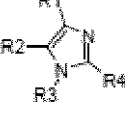
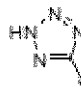
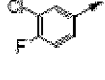
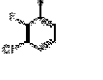
【 0 3 1 2 】

10

20

30

【化 8 5】

484						M+1 = 599/601 st _{Ret} = 1.09 分
485						¹ H NMR (CDCl ₃) 8.40 (bs, 1H, NH), 7.52 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.19 -7.09 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 3.99 (bs, 2H, NH ₂), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 6H), 1.38-1.09 (m, 4H). At _{Ret} = 4.78 分
486						M+1 = 445.8 At _{Ret} = 5.16 分
487						M+1 = 427.8 At _{Ret} = 5.84 分
488						M+1 = 470.8 At _{Ret} = 5.33 分

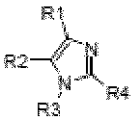
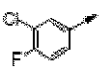
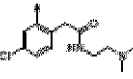
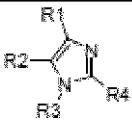
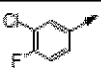
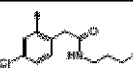
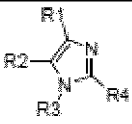
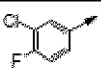
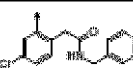
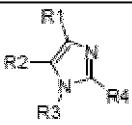
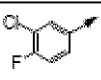
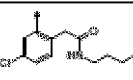
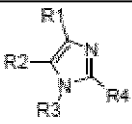
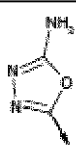
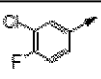
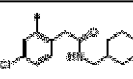
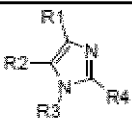
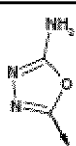
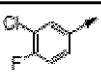
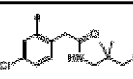
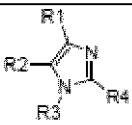
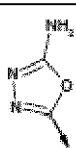
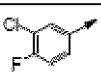
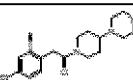
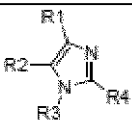
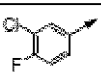
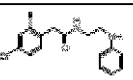
10

20

30

40

【化 8 6】

489						M+1 = 602.2 $A_{t_{Ret}} = 4.09$ 分
490						M+1 = 603.1 $A_{t_{Ret}} = 4.65$ 分
491						M+1 = 622.1 $A_{t_{Ret}} = 4.16$ 分
492						M+1 = 614.5 $A_{t_{Ret}} = 5.28$ 分
493						M+1 = 627.2 $A_{t_{Ret}} = 5.35$ 分
494						M+1 = 617.2 $A_{t_{Ret}} = 4.66$ 分
495						M+1 = 697.2 $A_{t_{Ret}} = 3.99$ 分
496						M+1 = 651.2 $A_{t_{Ret}} = 4.15$ 分

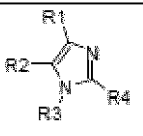
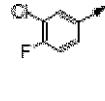
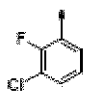
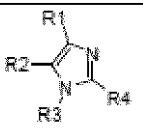
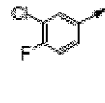
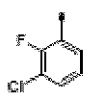
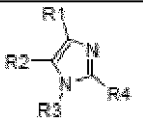
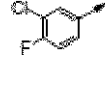
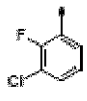
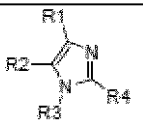
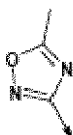
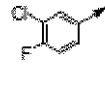
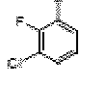
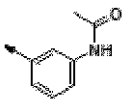
10

20

30

40

【化 8 7】

497						M+1 = 490.8 At _{Ret} = 5.74 分
498						M+1 = 492.8 At _{Ret} = 5.51 分
499						M+1 = 491.8 ¹ H NMR (CDCl ₃) 7.58 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 5.10 (bs, 2H, NH ₂), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 6H), 1.39-1.03 (m, 4H).
500						M+1 = 541.8 At _{Ret} = 4.59 分

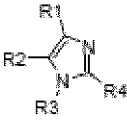
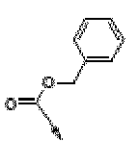
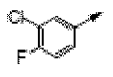
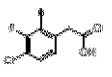
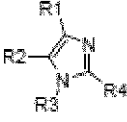
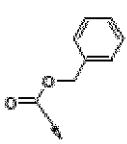
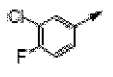
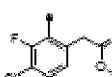
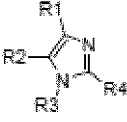
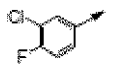
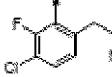
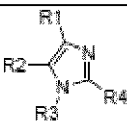
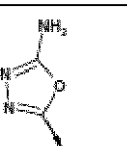
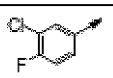
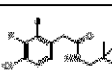
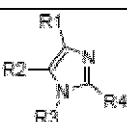
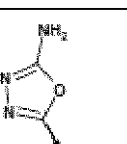
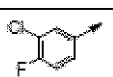
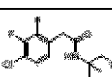
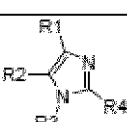
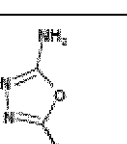
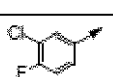
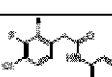
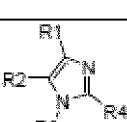
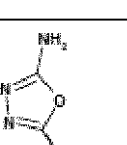
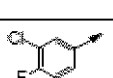
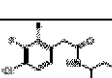
10

20

30

40

【化 8 8】

501						M+1 = 599/601 st _{Ref} = 1.42 分
502						M+1 = 655/657 st _{Ref} = 1.65 分
503						M+1 = 507/509 st _{Ref} = 1.14 分
504						M+1 = 633/635 st _{Ref} = 1.16 分
505						M+1 = 619/621 st _{Ref} = 1.14 分
506						M+1 = 623/625 st _{Ref} = 1.29 分
507						M+1 = 629/631 st _{Ref} = 1.30 分

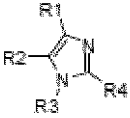
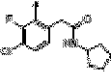
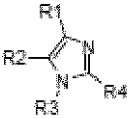
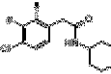
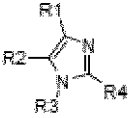
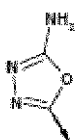
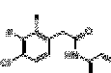
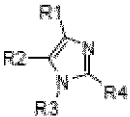
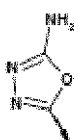
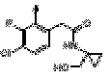
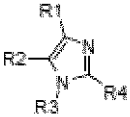
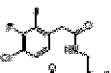
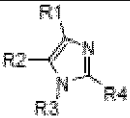
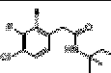
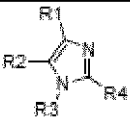
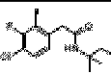
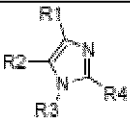
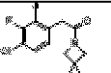
10

20

30

【 0 3 1 3 】

【化 8 9】

508						M+1 = 615/617 Bt _{Ref} = 1.26 分
509						M+1 = 631/633 Bt _{Ref} = 1.15 分
510						M+1 = 641/643 Bt _{Ref} = 1.32 分
511						M+1 = 617/619 Bt _{Ref} = 1.10 分
512						M+1 = 632/634 Bt _{Ref} = 1.00 分
513						M+1 = 718/720 Bt _{Ref} = 1.37 分
514						M+1 = 618/620
515						M+1 = 615/617 Bt _{Ref} = 1.25 分

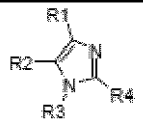
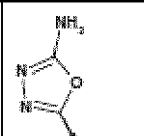
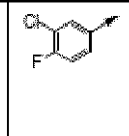
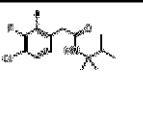
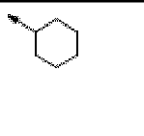
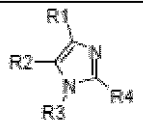
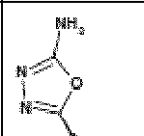
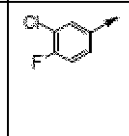
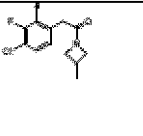
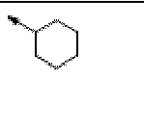
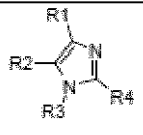
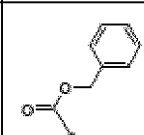
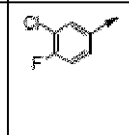
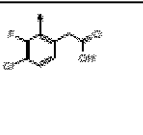
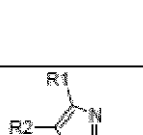
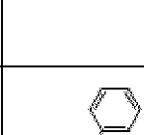
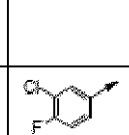
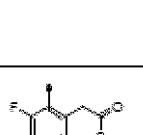
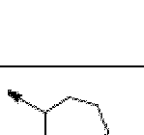
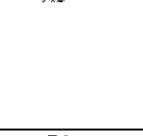
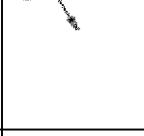
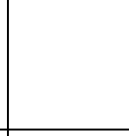
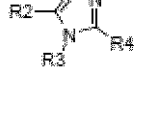
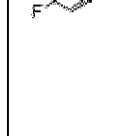
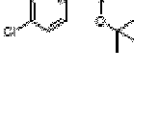
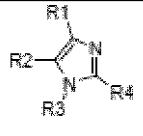
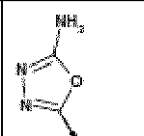
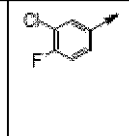
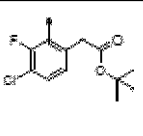
10

20

30

40

【化 9 0】

516						M+1 = 631/633 EtRet = 1.39 分
517						M+1 = 601/603 EtRet = 1.19 分
518						M+1 = 613/615 EtRet = 1.45 分
519						M+1 = 669/671 EtRet = 1.68 分
520						M+1 = 579/581 EtRet = 1.46 分
521						M+1 = 618/620 TLC(hex/EtOAc=1/9) Rf=0.29
522						M+1 = 562/564 EtRet = 1.19 分

10

20

30

40

【化 9 1】

523						M+1 = 617/619 TLC(DCM/MeOH =9/1) Rf=0.29
524						M+1 = 631/633 Bt _{Ret} = 1.40 分
525						M+1 = 601/603 Bt _{Ret} = 1.19 分

10

【0314】

20

(*) カルボキシルエステルの部分的加水分解が、これらの実施例化合物で観察された。故に、粗物質の EtOH 溶液を、LiOH 一水和物 (5 当量) の存在下、80℃で1時間加熱し、その後、室温まで冷却し、TFA を添加して中和する。得られた混合物を、逆相分取 HPLC (Waters system、勾配溶出、0.1% TFA/MeCN 水溶液) により精製して、表題化合物を無色固体として得た。

【0315】

中間体 11. 1 : 5-ブromo-1-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 11. 2 の臭素化により合成する ; ES-MS : M+ = 406. 9 ; HPLC : A t_{Ret} = 5. 23 分。

中間体 11. 2 : (3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 11. 3 の脱水により合成する ; ES-MS : M+ = 327. 1 ; HPLC : A t_{Ret} = 4. 71 分。

中間体 11. 3 : 1-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ビルビン酸エチルプロモおよび中間体 11. 4 の付加環化により合成する ; ES-MS : M+ = 345. 2 ; HPLC : A t_{Ret} = 3. 65 分。

中間体 11. 4 : N-(3-クロロフェニル)-ベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロアニリンおよびベンズニトリルの付加により合成する ; ES-MS : M+ = 231. 1 ; HPLC : A t_{Ret} = 2. 93 分。

【0316】

実施例 16 : 5-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2H-テトラゾール

中間体 16. 1 (50 mg、0. 106 mmol)、ジオキサン/水 2 : 1 (2. 4 ml ; 排気を繰り返して脱気し、N₂ をフラッシュする)、K₃PO₄ (128 mg、0. 604 mmol)、3-クロロフェニル硼酸 (47. 2 mg、0. 302 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (17. 1 mg、0. 015 mmol) の混合物を、85

50

℃で4日間攪拌する。混合物を環境温度まで冷却後、それをEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 503/505; HPLC: B t R e t = 1.38分; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.76 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (d, 1H).

【0317】

中間体16. 1: 5- [2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2H-テトラゾール

トルエン(1.3ml)中、NaN₃(1000mg、15.3mmol)の懸濁液を、氷浴中で冷却する。その後、Et₂AlCl(トルエン中、1.8M; 8.5ml、15.3mmol)を添加し、混合物を室温で2時間半攪拌し、次いで再び0℃まで冷却する。中間体16. 2(505mg、1.177mmol)およびトルエン(7ml)の懸濁液を添加する。混合物を、ゆっくり室温まで温める。2時間後、反応混合物を水(500ml)、クエン酸(8g)およびEtOAcに注ぐ。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物を得て、それをそのまま次工程に用いる。ES-MS: [M+1]⁺ = 331/333; HPLC: B t R e t = 1.25分。

【0318】

中間体16. 2: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

中間体16. 3(510mg、1.392mmol)、トルエン(26ml)およびPOBr₃(797mg、2.78mmol)の混合物を、密封管中、110℃で7日間攪拌し、そのとき、さらにPOBr₃(200mg)を添加する。全体として110℃で9日間後、反応混合物を、水および飽和NaHCO₃(100ml)の1:1混合物およびEtOAcに注ぐ。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。SiO₂(2g)を添加後、混合物を真空下で濃縮し、得られた粉末をコンビフラッシュカラム(ヘキサン/EtOAc 99:1→1:1)に付して、表題化合物を得る。HPLC: B t R e t = 1.41分; ¹H NMR (DM SO d₆) δ 7.86 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (m, 1H).

【0319】

中間体16. 3: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

中間体16. 4(777mg、2.023mmol)、トルエン(39ml)およびPOBr₃(1160mg、4.05mmol)の混合物を、110℃で3時間半攪拌する。その後、得られた溶液を、水および飽和NaHCO₃の1:1混合物(100ml)およびEtOAcに注ぐ。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。SiO₂(4g)の添加後、混合物を、真空下で濃縮して、得られた粉末をコンビフラッシュカラム(ヘキサン/EtOAc 99:1→1:1)に付し、表題化合物を得る。ES-MS: [M-1] = 364/366; HPLC: B t R e t = 1.20分。

【0320】

中間体16. 4: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

中間体16. 5(3.57g、9.27mmol)、ジオキサン(63ml)、ジ-tert-ブチル-二炭酸塩(2.57g、11.77mmol)およびピリジン(74

10

20

30

40

50

9 μ l、9.27 mmol) の混合物を、室温で15分間攪拌する。その後、 H_4NHC
 O_3 (930 mg、11.77 mmol) を添加し、混合物を40℃で3時間半、攪拌す
 る。混合物を、EtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。
 有機層を、 H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。得られた
 残渣に、ジオキサン(40 ml)およびHCl (ジオキサン中、4 N; 40 ml) を添加
 する。褐色がかった溶液を、室温で2時間半攪拌し、その後、水およびEtOAcで希釈
 する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を、 H_2O および塩水で洗浄し、
 乾燥させる(Na_2SO_4)。SiO₂ (15 g) を添加後、混合物を真空下で濃縮し、
 得られた粉末をコンビフラッシュカラム(DCM/EtOAc 99:1→1:4→Et
 OAc) に付して、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 384/386$; H
 PLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.00$ 分。

10

【0321】

中間体16. 5: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カ
 ルボン酸

中間体7. 2 (4.3 g、10.41 mmol)、ジオキサン(84 ml)、水(42
 ml) およびLiOH·H₂O (0.48 g、11.4 mmol) の混合物を、60℃で
 3.5日間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を水(0.34 l) で
 希釈する。その後、CH₃CNを添加し、透明溶液を形成させる。この溶液をHOAcで
 酸性化し、その後、真空下で部分的に濃縮し、表題化合物を結晶化させ、それを濾取し、
 水で洗浄する。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 385/387$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1$
 .04 分。

20

【0322】

実施例20および21: 5-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-
 クロロフェニル)-2-(3, 4-ジメチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-
 イル]-2-メチル-2H-テトラゾール(B) および5-[1-(5-クロロ-2-メ
 チルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-(3, 4-ジメチルフェニル
)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-メチル-1H-テトラゾール(A)

実施例2の化合物(74.6 mg、0.157 mmol) を、ジオキサン(0.6 ml
) に溶解する。その後、Cs₂CO₃ (153 mg、0.471 mmol) を添加し、次
 いで、ヨウ化メチルの溶液(2.36 ml; ジオキサン中、0.1 M) を添加し、反応管
 を密封する。室温で3日後、さらに1 mlの0.1 M ヨウ化メチル溶液を添加し、さら
 に24時間攪拌を継続する。反応混合物を、水およびEtOAcで希釈し、水層を分け、
 EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、
 濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(DCM→DCM/EtOAc
 9:1) により、表題化合物Aを得る。mp: 192-193℃; ¹H-NMR (CD₃
 OD): δ ppm 4.38 [s, H₃C-N(1); 3-クロロフェニル残基の核
 オーバーハウザー効果からH-C(2)]; TLC (DCM/EtOAc 19:1):
 $R_f = 0.52$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.45$ 分。位置異性体の混合物を含む画分の
 逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物Bを得る。¹H-NMR (CD₃OD): δ
 ppm 4.35 [s, H₃C-N(2)]; TLC (DCM/EtOAc 19:1):
 $R_f = 0.32$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.34$ 分。

30

40

【0323】

中間体26. 1: 5-ブromo-1-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチ
 ル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 1の製造と同様に、中間体26. 2の臭素化により合成する
 ; ES-MS: $\text{M}^+ = 383.6$; HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 4.98$ 分。

中間体26. 2: 1-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-1H-イ
 ミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 2の製造と同様に、中間体26. 3の脱水により合成する;

50

ES-M S : M + = 307.0 ; H P L C : A t R e t = 3.96 分。

中間体 26.3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、白色固体として、中間体 6.3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 26.4 の付加環化により合成する ; ES-M S : M + = 325.0 ; H P L C : A t R e t = 3.63 分。

中間体 26.4 : N-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-アセトアミジン

表題化合物を、中間体 6.4 の製造と同様に、4-クロロアニリンおよびシクロプロピルメチル-カルボニトリルの添加により合成する ; ES-M S : M + = 209.2 ; H P L C : A t R e t = 2.83 分。

10

【0324】

中間体 36.1 : 5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6.1 の製造と同様に、中間体 36.2 の臭素化により合成する ; ES-M S : M + = 420.9 ; H P L C : A t R e t = 5.39 分。

中間体 36.2 : 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6.2 の製造と同様に、中間体 36.3 の脱水により合成する ; ES-M S : M + = 343.0 ; H P L C : A t R e t = 4.04 分。

中間体 36.3 : 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

20

表題化合物を、中間体 6.3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 36.4 の付加環化により合成する ; ES-M S : M + = 361.1 ; H P L C : A t R e t = 3.83 分。

中間体 36.4 : N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-ベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6.4 の化合物の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよびベンゾニトリルの添加により合成する ; ES-M S : M + = 245.2 ; H P L C : A t R e t = 3.03 分。

【0325】

実施例 46 : 2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]}-フェニル}-N-メチル-アセトアミド

30

D M F (2 m l) 中に溶解した実施例 461 の化合物 (91 m g、0.177 m m o l)、メチルアミン塩酸塩 (14.3 m g、0.212 m m o l)、E t₃N (0.418 m l、3.0 m m o l)、D M A P (9.3 m g、76 μ m o l) および 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-オリオキシド (D M F 中、50% ; 206 μ l、0.353 m m o l) を、実施例 375 に記載の通りに、表題化合物に変換する。ES-M S : [M + 1]⁺ = 528 / 530 ; H P L C : B t R e t = 1.18 分 ; ¹H N M R (D M S O d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (m, HN), 7.63 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.02 and 2.95 (2d, 2HCH), 2.47 (s, H₃C), 2.21 (m, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.60 (d, 1H), 1.47 (q, 1H), 1.23-1.02 (m, 3H).

40

【0326】

中間体 47.1 : 5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6.1 の製造と同様に、中間体 47.2 の臭素化により合成する ; ES-M S : M + = 434.9 ; H P L C : A t R e t = 5.59 分。

中間体 47.2 : 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6.2 の製造と同様に、中間体 47.3 の脱水により合成する ;

50

ES-M S : M + = 3 5 6 . 8 ; H P L C : A t R e t = 5 . 0 5 分。

中間体 4 7 . 3 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - m
ートリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6 . 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 4
7 . 4 の付加環化により合成する ; ES-M S : M + = 3 7 4 . 8 ; H P L C : A t R e
t = 4 . 0 7 分。

【 0 3 2 7 】

中間体 4 7 . 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - メチル - ベンズアミ
ジン

表題化合物を、中間体 6 . 4 の製造と同様に、5 - クロロ - 2 - メチルアニリンおよび
3 - メチルフェニルニトリルの付加により合成する ; ES-M S : M + = 2 5 9 . 9 ; H
P L C : A t R e t = 3 . 3 4 分。

中間体 5 5 . 1 : 5 - ブロモ - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - p - ト
リル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6 . 1 の製造と同様に、中間体 5 5 . 2 の臭素化により合成する
; ES-M S : M + = 4 3 4 . 9 ; H P L C : A t R e t = 5 . 5 9 分。

中間体 5 5 . 2 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - p - トリル - 1 H -
イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6 . 2 の製造と同様に、中間体 5 5 . 3 の脱水により合成する ;
ES-M S : M + = 3 5 5 . 8 .

【 0 3 2 8 】

中間体 5 5 . 3 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - p
ートリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6 . 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 5
5 . 4 の付加環化により合成する ; ES-M S : M + = 3 7 5 . 0 ; ¹H NMR (MeOH d₄)
δ 7.39 (d, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.27 (q , 2H),
2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (t, 3H) .

中間体 5 5 . 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - メチル - ベンズアミ
ジン

表題化合物を、中間体 6 . 4 の製造と同様に、5 - クロロ - 2 - メチルアニリンおよび
4 - メチルフェニルニトリルの付加により合成する ; ES-M S : M + = 2 5 9 . 7 ; ¹H
NMR (MeOH d₄) δ 7.79 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (s,
1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) .

【 0 3 2 9 】

実施例 5 7 : 5 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 -
メチル - フェニル) - 2 - p - トリル - 1 - H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 5 6 の化合物 (1 2 0 m g , 0 . 2 6 m m o l) を D C M (2 m l) 中に溶解し
、B B r₃ (D C M 中、1 M 溶液 ; 1 . 3 m l , 1 . 3 m m o l) を室温で添加する。次
いで、反応混合物を、密封管中、4 5 °C で 4 時間攪拌する。それを室温まで冷却し、D C
M で希釈する。有機層を H₂ O で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮する。残った粗
生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、D C M / M e O H、勾配 0 - 1 0
% M e O H) により精製して、表題化合物をベージュ色固体として得る。ES-M S :
M + = 4 5 4 . 6 ; H P L C : A t R e t = 4 . 5 7 分。

【 0 3 3 0 】

実施例 7 0 : 5 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシー - フェニル) - 1 - (5 - クロロ -
2 - メチル - フェニル) - 2 - m - トリル - 1 - H - イミダゾール - 4 - イルメチル] -
アセトアミド

実施例 6 8 (9 0 m g , 0 . 2 0 m m o l) を T H F (3 m l) に溶解し、0 °C まで冷
却する。L A H (5 0 m g , 1 . 2 0 m m o l) を添加し、その後、反応混合物を 4 0 °C
まで温め、この温度で 1 2 時間攪拌する。それを室温まで冷却し、E t O A c で希釈する

10

20

30

40

50

。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。残った黄色固体（79 mg、0.17 mmol）を、DCM（3 ml）に溶解する。室温で、TEA（56 μ l、0.34 mmol）および塩化アセチル（57 μ l、0.68 mmol）を添加する。反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで全ての揮発性物質を減圧下で除去する。残った粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、DCM/MeOH、勾配0–5% MeOH）により精製して、表題化合物を白色固体として得る。ES–MS： M^+ = 496.0；HPLC： t_{Ret} = 4.57分。

【0331】

中間体92.1：5-ブロモ-1-（3-クロロフェニル）-2-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.1の製造と同様に、中間体92.2の臭素化により合成する。ES–MS： M^+ = 386.9；HPLC： t_{Ret} = 5.15分。

中間体92.2：1-（3-クロロフェニル）-2-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体92.3の脱水により合成する；ES–MS： M^+ = 307.2；HPLC： t_{Ret} = 4.05分。

中間体92.3：1-（3-クロロフェニル）-2-イソブチル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体92.4の付加環化により合成する；ES–MS： M^+ = 325.2；HPLC： t_{Ret} = 3.70分。

【0332】

中間体92.4：N-（3-クロロフェニル）-2-イソブチル-アセトアミジン

表題化合物を、中間体6.4の製造と同様に、3-クロロアニリンおよびイソブチルニトリルの添加によち合成する；ES–MS： M^+ = 211.1；HPLC： t_{Ret} = 3.02分。

中間体105.1：3-〔2-（4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル）-フェニルアミノ〕-プロピオン酸 tert-ブチルエステル

THF（10 ml）中、2-（2-アミノフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン（2.19 g、10 mmol）およびピリジン（966 μ l、12 mmol）の溶液に、NaI（30 mg、0.2 mmol）および3-ブロモ-プロピオン酸 tert-ブチルエステル（1.67 ml、10 mmol）を添加する。混合物を65℃で18時間攪拌し、室温まで冷却し、EtOAcおよび水で希釈する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮する。粗生成物をDCM（約3 ml）に再溶解し、直接コンビフラッシュカラム（ヘキサン/EtOAc 19：1→4：1）に付して、表題化合物を中程度の収率で得る。 ^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ 7.40（d, 1H），7.23（t, 1H），6.51（m, 2H），5.89（t, HN），3.31（m, 2H），2.46（t, 2H），1.38（s, 9H），1.25（s, 12H）；TLC（ヘキサン/EtOAc 4：1）： R_f = 0.63。

【0333】

中間体110.1：5-ブロモ-1-（3-クロロフェニル）-2-（2-フルオロフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.1の製造と同様に、中間体110.2の臭素化により合成する；ES–MS： M^+ = 424.9；HPLC： t_{Ret} = 5.21分。

中間体110.2：1-（3-クロロフェニル）-2-（2-フルオロフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体110.3の脱水により合成する；ES–MS： M^+ = 345.1；HPLC： t_{Ret} = 4.82分。

中間体110.3：1-（3-クロロフェニル）-2-（2-フルオロフェニル）-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

ル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 110. 4 の付加環化により合成する；ES-MS： M^+ = 365. 0；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 3. 72 分。

中間体 110. 4：N-（3-クロロフェニル）-2-フルオロベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロアニリンおよび2-フルオロベンズニトリルの付加により合成する；ES-MS： M^+ = 251. 0；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 2. 98 分。

【0334】

実施例 114：3-〔2-〔4-カルバモイル-5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-1H-イミダゾール-2-イル〕-フェニルアミノ〕-プロピオン酸

ジオキサン中、HCl（14 ml；4 N）を、ジオキサン（14 ml）中、実施例 105 の化合物（0. 45 g、0. 766 mmol）の溶液に添加する。室温で 18 時間攪拌すると、懸濁液が形成され、それを Et_2O で希釈し、濾過する。固体を Et_2O で洗浄して、表題化合物を塩酸塩として得る；ES-MS： $[M+1]^+$ = 531/533；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 1. 20 分。

【0335】

実施例 115：5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-〔2-〔2-（イソブチル-メチル-カルバモイル）-エチルアミノ〕-フェニル〕-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

DMF（1. 5 ml）に溶解した実施例 114 の化合物（82 mg、0. 154 mmol）に、N-メチル-イソブチルアミン（13. 5 mg、0. 154 mmol）、 Et_3N （215 μl 、1. 54 mmol）、DMAPI（8. 1 mg、0. 066 mmol）および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド（〔68957-94-8〕DMF 中、50%；0. 18 ml、0. 31 mmol）を添加する。該溶液を、室温で 45 分間攪拌し、次いで EtOAc および水に注ぐ。水層を分け、 EtOAc で 2 回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。ES-MS： $[M+1]^+$ = 600/602；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 1. 34 分； $^1\text{H NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 7.96（s, HNH），7.63（t, 1H），7.53（m, 2H），7.41（s, HNH），7.37（t, 1H），7.32（t, 1H），7.24（t, 1H），7.19（m, 1H），7.12（t, 1H），6.76（m, 1H），6.63（t, 1H），6.31（t, 1H），3.37（m, 2H），3.12（dd, 2H），2.94 und 2.83（2s, $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ ），2.64（m, 2H），1.86（m, 1H），0.80（d, $2\text{H}_3\text{C}$ ）。

【0336】

中間体 118. 1：2-ベンジル-5-ブロモ-1-（3-クロロフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 118. 2 の臭素化により合成する；ES-MS： M^+ = 421. 0；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 5. 28 分。

中間体 118. 2：2-ベンジル-1-（3-クロロフェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 118. 3 の脱水により合成する；ES-MS： M^+ = 341. 0；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 4. 62 分。

中間体 118. 3：2-ベンジル-1-（3-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 118. 4 の付加環化により合成する；ES-MS： M^+ = 359. 2；HPLC： $t_{R\text{et}}$ = 3. 90 分。

【0337】

中間体 118. 4：N-（3-クロロフェニル）-2-フェニルアセトアミジン

10

20

30

40

50

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロアニリンおよびフェニルアセトニトリルの付加により合成する；ES-MS：M+=245. 2；HPLC：A t_R e_t = 3. 25 分。

中間体 121. 1：5-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 121. 2 の臭素化により合成する；ES-MS：M+=440. 0；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)。

中間体 121. 2：1-(3-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 121. 3 の脱水により合成する；ES-MS：M+=362. 9；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39-7.19 (m, 6 H), 7.00 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)。

【0338】

中間体 121. 3：1-(3-クロロフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 121. 4 の付加環化により合成される；ES-MS：M+=381. 0；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.14-6.98 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.36 (q2H), 1.37 (t, 3H)。

中間体 121. 4：N-(3-クロロフェニル)-2-クロロベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロアニリンおよび2-クロロベンズニトリルの付加により合成する；ES-MS：M+=267. 0。

中間体 129. 1：5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 129. 2 の臭素化により合成する；ES-MS：M+=421. 3；HPLC：A t_R e_t = 4. 16 分。

【0339】

中間体 129. 2：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 129. 3 の脱水により合成する；ES-MS：M+=342. 1；HPLC：A t_R e_t = 5. 03 分。

中間体 129. 3：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 129. 4 の付加環化により合成する。ES-MS：M+=360. 1；HPLC：A t_R e_t = 2. 52 分。

中間体 129. 4：N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-ニコチンアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよびニコチノニトリルの付加により合成する；ES-MS：M+=248. 0；¹H NMR (MeOH d₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

【0340】

中間体 134. 1：5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 134. 2 の臭素化により合成する；ES-MS：M+=421. 7；HPLC：A t_R e_t = 5. 20 分。

中間体 134. 2：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

中間体 6. 3 の形成について記載の通りの同一の反応条件下で、中間体 1 3 4. 3 から直接得られる；E S-M S：M+=3 4 2. 1；H P L C：A t R e t=4. 6 9 分。
中間体 1 3 4. 3：N-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-ピリジン-2-カルボキシアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよびピリジン-2-カルボニトリルの付加により合成する；E S-M S：M+=2 4 6. 1；H P L C：A t R e t=2. 8 7 分。

【0 3 4 1】

中間体 1 3 6. 1：5-ブロモ-1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-フェニル-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 1 3 6. 2 の臭素化により合成する；E S-M S：M+=4 2 4. 9；H P L C：A t R e t=5. 2 8 分。

中間体 1 3 6. 2：1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-フェニル-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 1 3 6. 3 の脱水により合成する；E S-M S：M+=3 4 5. 1；H P L C：A t R e t=4. 7 9 分。

中間体 1 3 6. 3：1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-4-ヒドロキシ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 1 3 6. 4 の付加環化により合成する；E S-M S：M+=3 6 5. 0；H P L C：A t R e t=3. 8 0 分。

中間体 1 3 6. 4：N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-ベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロ-4-フルオロアニリンおよびベンゾニトリルの付加により合成する；E S-M S：M+=3 5 6. 8；H P L C：A t R e t=5. 0 5 分。

【0 3 4 2】

中間体 1 4 0. 1：5-ブロモ-1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-フェニル-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 1 4 0. 2 の臭素化により合成する；E S-M S：M+=4 2 4. 9；H P L C：A t R e t=5. 1 9 分。

中間体 1 4 0. 2：1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-フェニル-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 1 4 0. 3 の脱水により合成する；E S-M S：M+=3 4 6. 9；H P L C：A t R e t=4. 7 8 分。

中間体 1 4 0. 3：1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-4-ヒドロキシ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 1 4 0. 4 の付加環化により合成する；E S-M S：M+=3 6 5. 0；H P L C：A t R e t=3. 6 5 分。

【0 3 4 3】

中間体 1 4 0. 4：N-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-ベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロ-2-フルオロアニリンおよびベンゾニトリルを付加して合成する；E S-M S：M+=2 4 9. 1；H P L C：A t R e t=3. 0 8 分。

中間体 1 4 7. 1：5-ブロモ-1-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（6-メチルピリジン-2-イル）-1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 1 4 7. 2 の臭素化により合成する；E S-M S：M+=4 3 5. 9；¹H NMR (MeOH_d₄) δ 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

10

20

30

40

50

中間体 1 4 7. 2 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 1 4 7. 3 の脱水により合成する ; E S - M S : M + = 3 5 8. 3 ; $^1\text{H NMR}$ (MeOH d₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.40 (q 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。

【 0 3 4 4 】

中間体 1 4 7. 3 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 1 4 7. 4 の付加環化により合成する ; E S - M S : M + = 3 7 4. 1 。

中間体 1 4 7. 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキシアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5 - クロロ - 2 - メチルアニリンおよび 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリルの付加により合成する ; E S - M S : M + = 2 6 2. 0 ; $^1\text{H NMR}$ (MeOH d₄) δ 8.13 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

実施例 1 5 3 : 2 - [2 - (2 - カルバモイル - エチルアミノ) - フェニル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 1 1 4 の化合物を、実施例 4 に記載の方法と同様に、表題化合物へ変換する ; E S - M S : [M + 1]⁺ = 5 3 0 / 5 3 2 ; H P L C : B t_{R e t} = 1. 1 4 分。

【 0 3 4 5 】

実施例 1 5 4 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドラジノカルボニル - エチルアミノ) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

実施例 1 1 4 の化合物を、実施例 4 0 5 に記載の方法と同様に、表題化合物へ変換する ; E S - M S : [M + 1]⁺ = 5 4 5 / 5 4 7 ; H P L C : B t_{R e t} = 1. 0 5 分

中間体 1 5 9. 1 : 5 - プロモ - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - m - トリル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 1 5 9. 2 の臭素化により合成する ; E S - M S : M + = 4 3 8. 9 ; $^1\text{H NMR}$ (MeOH d₄) δ 7.71-7.68 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.40 (q 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

中間体 1 5 9. 2 : 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - m - トリル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 1 5 9. 3 の脱水により合成する ; E S - M S : M + = 3 6 1. 1 。

【 0 3 4 6 】

中間体 1 5 9. 3 : 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - m - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 1 5 9. 4 の付加環化により合成する ; E S - M S : M + = 3 6 1. 1 。

中間体 1 5 9. 4 : N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - ベンズアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5 - クロロ - 2 - フルオロアニリンおよび 3 - メチルフェニルニトリルの付加により合成する ; E S - M S : M + = 2 6 5. 0 。

中間体 1 9 1. 1 : 5 - プロモ - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステ

10

20

30

40

50

ル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 191. 2 の臭素化により合成する；ES-MSS : M+ = 439. 9；HPLC : $A t_{R e t} = 5. 06$ 分。

【0347】

中間体 191. 2 : 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (6-メチルピリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造について記載の反応条件下で、中間体 191. 3 とピルビン酸エチルブロモを反応させることにより直接得る。ES-MSS : M+ = 361. 9；HPLC : $A t_{R e t} = 4. 79$ 分。

中間体 191. 3 : N - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6-メチルピリジン-2-カルボキシアミジン

10

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロ-2-フルオロアニリンおよび6-メチルピリジン-2-カルボニトリルの付加により合成する；ES-MSS : M+ = 264. 1；HPLC : $A t_{R e t} = 3. 18$ 分。

中間体 201. 1 : 5-ブロモ-1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 201. 2 の臭素化により合成する；ES-MSS : M+H = 425 / 427；HPLC : $B t_{R e t} = 1. 38$ 分。

【0348】

中間体 201. 2 : 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

20

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 201. 3 の脱水により合成する；ES-MSS : M+H = 347 / 349；HPLC : $B t_{R e t} = 1. 13$ 分。

中間体 201. 3 : 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 201. 4 の付加環化により合成する；ES-MSS : M+H = 365 / 367；HPLC : $B t_{R e t} = 0. 99$ 分。

中間体 201. 4 : N - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - シクロヘキサニルカルボキシアミジン

30

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよびシクロヘキサニルカルボニトリルの付加により合成する；ES-MSS : M+H = 251 / 253；TLC : (DCM / MeOH / NH₃^{a q} = 9 : 1 : 0. 1) Rf = 0. 27。

【0349】

実施例 205 : 2 - {2 - [2 - (5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル) - エチルアミノ] - フェニル} - 5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

H₂O (0. 65 ml) に溶解した NaHCO₃ (9. 6 mg、114 μmol) を、実施例 154 の化合物 (54 mg、99 μmol) およびジオキサン (1. 3 ml) の混合物に添加する。10 分攪拌後、臭化シアン (11. 5 mg、109 μmol) を添加する。室温で攪拌を 2 時間継続する。その後、反応混合物を、EtOAc および水で希釈する。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、部分的に濃縮する。これにより、表題化合物が結晶化し、それを濾取し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させる；ES-MSS : [M+1]⁺ = 570 / 572；HPLC : $B t_{R e t} = 1. 11$ 分；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.80 (s, HNH), 7.61 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.29 (s, HNH), 7.22 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.91 (s, H₂N), 6.73 (m, 3H), 6.38 (t, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.95 (t, 2H)。

40

50

【0350】

実施例206および207：5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[2-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸N'-アセチル-ヒドラジド A および 2-{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[2-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール B

POCl₃ (685 μl、7.35 mmol) を、CH₃CN (13.7 ml) 中、実施例234の化合物 (137 mg、228 μmol) の溶液に添加する。この混合物を、46℃で3時間半攪拌し、その後、氷 (100 g)、飽和NaHCO₃ 溶液 (50 ml) およびEtOAc (0.2 l) の混合物に注ぐ。10分攪拌後、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、A および B を分ける。A : ES-MS : [M+1]⁺ = 583/585 ; HPLC : B t_R e_t = 0.99分 ; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 9.90 and 9.77 (2sb, 2HN), 7.63 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.52 (m, H₂C), 3.21 (m, HCH), 2.97 (m, HCH), 1.85 (s, H₃C), 1.21 (s, H₃C). B : ES-MS : [M+1]⁺ = 565/567 ; HPLC : B t_R e_t = 1.06分 ; ¹H NMR (DMSO d₆) 7.65 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.51 (m, H₂C), 3.21 (m, HCH), 2.96 (m, HCH), 2.51 (s, H₃C), 1.22 (s, H₃C).

【0351】

中間体209. 1 : 5-ブロモ-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 1の製造と同様に、中間体209. 2の臭素化により合成する ; mp : 150-152℃ ; ES-MS : M+H = 429/431 ; HPLC : B t_R e_t = 1.34.

中間体209. 2 : 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 2の製造と同様に、中間体209. 3の脱水により合成する ; ES-MS : M+H = 351/353 ; HPLC : B t_R e_t = 1.15分。

中間体209. 3 : 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体209. 4の付加環化により合成する ; ES-MS : M+H = 369/371 ; HPLC : B t_R e_t = 0.95分。

【0352】

中間体209. 4 : N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-シクロヘキササンカルボキシアミジン

表題化合物を、中間体6. 4の製造と同様に、3-クロロ-2-フルオロアニリンおよびシクロヘキササン-カルボニトリルの付加により合成する ; ES-MS : M+H = 255/257 ; HPLC : B t_R e_t = 0.80分。

実施例227 : 2-(2-アミノフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

表題化合物を、実施例7に記載の通り、中間体227. 1と2-(2-アミノフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランを鈴木カップリングにより合成する ; ES-MS : [M+1]⁺ = 459/461 ; HPLC : B t_R e_t

10

20

30

40

50

= 1. 16 分; ^1H NMR (DMSO d_6) δ 7.83 (s, HNH), 7.60 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.24 (m, HNH), 7.22 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.28 (t, 1H), 5.89 (s, H_2N)。

【0353】

中間体 227. 1: 2-ブromo-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

CH_3CN (75 ml) 中、中間体 227. 2 (1. 16 g、3. 15 mmol) の溶液に、NBS (2. 8 g、15. 7 mmol) を添加し、懸濁液を室温で 5 日間攪拌する。反応混合物を、EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc 98:2 $\rightarrow$ 1:1) により表題化合物を得る; ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 446/448/450$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1. 21$ 分。

10

【0354】

中間体 227. 2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

ジオキサン (50 ml) 中、中間体 227. 3 (1. 31 g、3. 74 mmol) の溶液に、濃 NH_3 水溶液 (100 ml) および H_2O_2 水溶液 (30%、10 ml) を添加する。室温で 7 時間攪拌後、反応混合物を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc 3:7 $\rightarrow$ EtOAc) により表題化合物を得る; ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 368/370$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1. 09$ 分。

20

【0355】

中間体 227. 3: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

ジオキサン (14 ml) および H_2O (7 ml) 中、中間体 227. 4 (0. 50 g、1. 44 mmol) の溶液を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 をフラッシュする。その g、 K_3PO_4 (1. 19 g、5. 61 mmol)、3-クロロ-4-フルオロフェニル硼酸 (0. 502 g、2. 88 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (166 mg、0. 144 mmol) を添加する。100 °C で 2 時間半攪拌して、黄色懸濁液を生じる。該混合物を環境温度まで冷却後、それを EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM $\rightarrow$ DCM/EtOAc 19:1) により、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 350/352$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1. 29$ 分; ^1H NMR (DMSO d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (m, 1H)。

30

【0356】

中間体 227. 4: 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-ヨード-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

亜硝酸イソペンチル (38. 2 ml、283 mmol) を、10 °C で、 CH_2I_2 (34. 3 ml、425 mmol) 中、中間体 227. 5 (6. 7 g、28. 3 mmol) の懸濁液に、30 分かけて滴下する。その後、混合物を 100 °C で 45 分間加熱し、再び室温まで冷却する。反応混合物を、EtOAc、飽和 Na_2SO_3 溶液および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および飽和 Na_2SO_3 の混合物、水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。残渣を DCM 中に溶解し、 SiO_2 (約 35 g) を添加後、再び濃縮する。得られる粉末を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc 3:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ 3:2) に付して、表題化合物を得る。; mp: 182–183 °C; ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 348/350$ 。

40

50

【0357】

中間体227. 5: 5-アミノ-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

中間体227. 6 (8.9 g, 44.1 mmol) を、HOAc (60 ml) 中、アミノマロノニトリル p-トルエンスルホン酸 (11.18 g, 44.1 mmol) および NaOAc (3.62 g, 44.1 ml) の混合物にゆっくり添加する。得られる懸濁液を、室温で16時間攪拌し、その後、水 (0.6 l) に注ぐ。濾過し、少量の水で洗浄し、次いでヘキサンで処理して、表題化合物を得る; ES-MS: $[M+1]^+ = 237/239$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.83$ 分。

【0358】

中間体227. 6: N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-ホルムイミド酸エチルエステル

3-クロロ-2-フルオロアニリン (10 g, 69.3 mmol) の溶液を、オルトギ酸トリエチル (35 ml) を、油浴中、150℃で3.5時間攪拌し、その間、約14 ml の溶媒を蒸留により除去する。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過する。濾液を濃縮し (HV、40℃)、残渣をそのまま次工程に用いる; ES-MS: $[M+1]^+ = 202/204$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.92$ 分。

【0359】

中間体228. 1: 5-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 1の製造と同様に、中間体228. 2の臭素化により合成する; ES-MS: $M+H = 399/401$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.34$ 分。

中間体228. 2: 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 2の製造と同様に、中間体228. 3の脱水により合成する; ES-MS: $M+H = 321/323$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.05$ 分。

中間体228. 3: 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6. 3の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体228. 4の付加環化により合成する; ES-MS: $M+H = 339/341$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.94$ 分。

【0360】

中間体228. 4: N-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルブチルアミジン

表題化合物を、中間体6. 4の製造と同様に、4-クロロアニリンおよび中間体228. 5の付加により合成する; ES-MS: $M+H = 225/227$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.77$ 分。

中間体228. 5: 3,3-ジメチルブチロニトリル

1-ヨード-2,2-ジメチルプロパン (12 ml, 90 mmol) を、ジオキサン (117 ml) 中、テトラエチルアンモニウムシアニド (28.3 g, 181 mmol) の懸濁液に添加する。この混合物を、還流条件下で4日と半日間攪拌する。冷却した懸濁液を濾過し、残渣をジオキサンで洗浄して、表題化合物のジオキサン溶液を得る。¹H-NMR (CDCl₃): δ ppm 2.21 (s, H₂C), 1.08 (s, 3 H₃C)。

【0361】

実施例232: 2-[2-(2-アミノエチルアミノ)-フェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

表題化合物を、実施例7に記載の通り、中間体227. 1と中間体296. 2の鈴木カップリングにより合成する; ES-MS: $[M+1]^+ = 502/504$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.03$ 分; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.81 (s, HNH), 7.63 (t, 1H), 7.53 (m,

10

20

30

40

50

2H), 7.33 (t, 1H), 7.28 (s, HNH), 7.24 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, HN), 7.12 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 3.13 (m, H₂C), 2.82 (m, H₂C).

【0362】

実施例 233: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{2-[2-(3-メチルウレイド)-エチルアミノ]}-フェニル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド

メチルカルバミン酸 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル (56 mg, 0.325 mmol) を、THF (2 ml) 中、実施例 232 の化合物 (74 mg, 0.147 mmol) の溶液に添加する。室温で 20 時間後、反応混合物を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH/濃 NH₃ 水溶液 97:3:0.5 → 9:1:0.5) およびヘキサン含有 DCM 中、溶液からの沈殿形成により、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 559/561; HPLC: B t R e t = 1.12 分。

10

【0363】

実施例 234: N-(2-{2-[4-(N'-アセチルヒドラジノカルボニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-フェニルアミノ}-エチル)-アセトアミド

DMF (1 ml) 中、実施例 297 の化合物 (49 mg, 90 μmol)、NMM (25 μl, 0.22 mmol)、DMAP (1 mg, 9 μmol) および HATU (44.4 mg, 117 μmol) の混合物を、室温で 5 分間攪拌する。その後、酢酸ヒドラジド (8 mg, 108 μmol) を添加する。室温で 1 時間後、反応混合物を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM → DCM/MeOH 9:1) により、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 601/603; HPLC: B t R e t = 1.11 分。

20

【0364】

中間体 236. 1: 5-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 236. 2 の臭素化により合成する; ES-MS: M+H = 399/401; HPLC: B t R e t = 1.31 分。

中間体 236. 2: 1-(3-クロロフェニル)-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 236. 3 の脱水により合成する; ES-MS: M+H = 321/323; HPLC: B t R e t = 1.06 分。

中間体 236. 3: 1-(3-クロロフェニル)-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 236. 4 の付加環化により合成する; ES-MS: M+H = 339/341; HPLC: B t R e t = 0.94 分。

40

【0365】

中間体 236. 4: N-(3-クロロフェニル)-3, 3-ジメチルブチルアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロアニリンおよび中間体 228. 5 の付加により合成する; ES-MS: M+H = 225/227; HPLC: B t R e t = 0.78 分。

中間体 240. 1: 5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2, 2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 240. 2 の臭素化により合成す

50

る；ES-MS：M+H=413/415；HPLC： Bt_{Ret} =1.38分。

中間体240.2：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体240.3の脱水により合成する；ES-MS：M+H=335/337；HPLC： Bt_{Ret} =1.11分。

【0366】

中間体240.3：1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体240.4の付加環化により合成する；ES-MS：M+H=353/355；HPLC： Bt_{Ret} =0.96分。

中間体240.4：N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,3-ジメチルブチルアミジン

表題化合物を、中間体6.4の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよび中間体228.5の付加により合成する；ES-MS：M+H=321/323；HPLC： Bt_{Ret} =1.06分。

【0367】

中間体253.1：5-ブロモ-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.1の製造と同様に、中間体253.2の臭素化により合成する；ES-MS：M+H=417/419；HPLC： Bt_{Ret} =1.32分。

中間体253.2：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体253.3の脱水により合成する；ES-MS：M+H=339/341；HPLC： Bt_{Ret} =1.12分。

【0368】

中間体253.3：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体253.4の付加環化により合成する；ES-MS：M+H=357/359；HPLC： Bt_{Ret} =0.93分。

中間体253.4：N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,3-ジメチルブチルアミジン

表題化合物を、中間体6.4の製造と同様に、3-クロロ-2-フルオロアニリンおよび中間体228.5の付加により合成する；ES-MS：M+H=243/245；HPLC： Bt_{Ret} =0.80分。

中間体258.1：5-ブロモ-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロペンチルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.1の製造と同様に、中間体258.2の臭素化により合成する；ES-MS：M+H=429/431；HPLC： Bt_{Ret} =1.33分。

【0369】

中間体258.2：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロペンチルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体258.3の脱水により合成する；ES-MS：M+H=351/353；HPLC： Bt_{Ret} =1.14分。

中間体258.3：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロペンチルメチル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 258. 4 の付加環化により合成する；E S - M S : M + H = 369 / 371 ; H P L C : $B t_{R e t} = 0.96$ 分。

中間体 258. 4 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロペンチル - アセトアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンおよびシクロペンチルメチル - カルボニトリルの付加により合成する；T L C (D C M / M e O H / E t₃ N = 90 : 10 : 1) R f = 0.31 ; H P L C : $B t_{R e t} = 0.84$ 分。

【0370】

中間体 263. 1 : 5 - ブロモ - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 263. 2 の臭素化により合成する；E S - M S : M + H = 443 / 445 ; H P L C : $B t_{R e t} = 1.39$ 分。

中間体 263. 2 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 263. 3 の脱水により合成する；E S - M S : M + H = 365 / 367 ; H P L C : $B t_{R e t} = 1.18$ 分。

中間体 263. 3 : 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 263. 4 の付加環化により合成する；E S - M S : M + H = 383 / 385 ; H P L C : $B t_{R e t} = 1.01$ 分。

【0371】

中間体 263. 4 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンおよびシクロヘキシルメチル - カルボニトリルの付加により合成する；T L C (D C M / M e O H / E t₃ N = 90 : 10 : 1) R f = 0.46 ; H P L C : $B t_{R e t} = 0.89$ 分

実施例 264 : [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - シクロヘキシルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (実施例 263 ; 60 mg、0.122 mmol) を、^tBuOH (3 ml) に溶解する。NaBH₄ (14 mg、0.37 mmol) を添加し、混合物を 70 °C で 4 時間攪拌する。さらに 14 mg の NaBH₄ を滴下し、70 °C で 16 時間攪拌を継続する。反応混合物を水および EtOAc で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。E S - M S : [M + 1]⁺ = 451 / 453 ; H P L C : $B t_{R e t} = 1.17$ 分。

【0372】

中間体 296. 1 : N - {2 - [2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニルアミノ] - エチル} - アセトアミド

DMF (3 ml) およびピリジン (0.5 ml) 中、中間体 296. 2 (1.41 mmol) の氷冷溶液に、酢酸ペンタフルオロフェニルエステル (319 mg、1.41 mmol) を添加する。この溶液を 0 °C で 3 時間攪拌し、室温で 16 時間攪拌する。その後、反応混合物を水および EtOAc で希釈し、水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（生成物混合物をDCM溶液として調整カラムに適用し、DCM/EtOAc 85:15→3:7で溶出）により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 305$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.78$ 分。

【0373】

中間体296.2: N^{*}1^{*}-[2-(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]-エタン-1,2-ジアミン

ラネーニッケル（約0.5g; B113W Degussa）の存在下、MeOH（15ml）中、中間体296.3（0.46g、1.57mmol）を水素化し、濾過し、真空化でろ液を濃縮して、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 263$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.49$ 分。

10

【0374】

中間体296.3: (2-ニトロエチル)-[2-(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]-アミン

トルエン（10ml）中、2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン（438mg、2.0mmol）および安息香酸2-ニトロエチルエステル（390mg、2.0mmol）の氷冷溶液に、NMM（340μl、3.0mmol）を添加する。この溶液を室温で2日間攪拌し、その後、水およびEtOAcで希釈する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー（調整カラムにDCM溶液として生成物混合物を付し、DCM/ヘキサン 1:9→DCMで溶出）により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 293$

20

【0375】

中間体299.1: 5-ヒドロキシメチル-チオフエン-3-ボロン酸

5-ホルミル-チオフエン-3-ボロン酸（1.00g、6.28mmol）をTHF（20ml）に溶解する。NaBH₄（743mg、18.8mmol）を添加し、混合物を室温で10分攪拌する。反応混合物をDCMおよびMeOHで希釈する。SiO₂（2g）を添加後、それを真空下で濃縮する。得られた粉末をコンビフラッシュクロマトグラフィー [EtOAc→EtOAc/(EtOH中、10% AcOH) 1:1] に付し、表題化合物を得る。MS: $[M-1] = 157$ 。

30

【0376】

中間体301.1: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体7.1の製造と同様に、中間体301.2の臭素化により合成する; ES-MS: $[M+1]^+ = 471/473/475$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.41$ 分。

中間体301.2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

40

1,2-ジクロロエタン（70ml）およびジオキサン（70ml）中、中間体301.3（2.8g、15.0mmol）の懸濁液を、排気を繰り返して脱気し、N₂をフラッシュする。混合物を80℃まで温め、その後、中間体7.4（3.7g、13.7mmol）を添加し、次いでRh₂Oct₄（[Cas: 73482-96-9]; 71mg、0.091mmol）を添加する。80℃で1時間30分後、各71mgのRh₂Oct₄を2回に分けて添加する。全体として2時間後、懸濁液を氷浴中で冷却し、その後、TFA（13.7ml）を添加し、室温で2日間攪拌を継続する。溶液をEtOAcおよび水/飽和Na₂CO₃ 1:1で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー（DCM/EtOAc 99:1→4:1）により、表題化合物

50

物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 409/411$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.19$ 分。

【0377】

中間体301.3: (5-クロロ-2-メチルフェニル)-ウレア

表題化合物を、中間体7.3の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンの付加反応により合成する; ES-MS: $[M+1]^+ = 185/187$; HPLC: $Bt_{Ret} = 0.78$ 分。

【0378】

実施例309: 5'-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2'-フェニル-1H-[1,4]-ビスイミダゾリル

中間体454.1 (100mg、0.21mmol)を、ジオキサン(2mL)およびイミダゾール(17mg、0.25mmol)に溶解し、CuI(8mg、0.04mmol)、トランス-1.2-シクロヘキシルジアミン(7.1mg、0.06mmol)および K_3PO_4 (133mg、0.6mmol)を室温で添加する。反応管を密封し、120℃まで20時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、水での後処理を行う。残った粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc、勾配: 0-40% EtOAc)により精製する。ES-MS: $[M+1]^+ = 468.9$. HPLC: $At_{Ret} = 4.42$ 分。

【0379】

実施例310: [5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル

トルエン(2mL; 排気を繰り返して脱気し、 N_2 をフラッシュする)中、中間体310.1(164mg、0.337mmol)、垂リン酸ジエチル(262μL、2.034mmol)、 NEt_3 (141μL、1.012mmol)および $(Ph_3P)_4Pd$ (194mg、0.168mmol)の混合物を、110℃で24時間攪拌する(トルエンを部分的に蒸発させる)。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る; ES-MS: $[M+1]^+ = 543/545$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.41$ 分。

【0380】

中間体310.1: 4-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール

中間体310.2(246mg、0.605mmol)を CH_3CN (8mL)に溶解する。その後、NBS(151mg、0.847mmol)を添加し、混合物を室温で20分攪拌する。得られる溶液をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc 97:3→4:1)により表題化合物を得る; ES-MS: $[M+1]^+ = 485/487/489$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.58$ 分。

【0381】

中間体310.2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール

実施例220(273mg、0.605mmol)を、215℃まで加熱する。得られる褐色融解物を215℃で1時間保持し、RTまで冷却し、工程310.1に用いる。ES-MS: $[M+1]^+ = 407/409$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.13$ 分。

【0382】

実施例311および312: [5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-ホスホン酸モノエチルエステルAおよび[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル]-ホスホン酸ジエチルエステルA

フェニル) - 1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル] - ホスホン酸 B

実施例 310 の化合物 (28 mg、0.052 mmol) を、N₂-雰囲気下で、DCM (10 ml) に溶解する。その後、Me₃SiBr (330 μl、2.55 mmol) を添加し、丸底フラスコを密封し、溶液を室温で 9 時間攪拌する。その後、EtOH (5 ml) を添加し、混合物を 15 分攪拌し、最後に、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより B を得て、次いで A を TFA 塩として得る。A: ES-MS: [M+1]⁺ = 515/517; HPLC: B t_{Ret} = 1.08 分; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.75 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.1 (m, 3H), 1.07 (t, 3H). B: ES-MS: [M+1]⁺ = 487/489; HPLC: B t_{Ret} = 1.00 分; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.76 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.3-1.0 (m, 3H).

10

【0383】

中間体 313. 1: 5-ブromo-2-(3-クロロベンジル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 313. 2 の臭素化により合成する; ES-MS: M+H = 468.9; HPLC: A t_{Ret} = 5.69 分。

中間体 313. 2: 2-(3-クロロベンジル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

20

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 313. 3 の脱水により合成する; ES-MS: M+H = 391.0; HPLC: A t_{Ret} = 5.12 分。

中間体 313. 3: 2-(3-クロロベンジル)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブromoおよび中間体 313. 4 の付加環化により合成する; ES-MS: M+H = 408.9; HPLC: A t_{Ret} = 4.24 分。

【0384】

中間体 313. 4: N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-アセトアミジン

30

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよび 3-クロロフェニルアセトニトリルの付加により合成する; ES-MS: M+H = 295.0; HPLC: A t_{Ret} = 3.74 分。

【0385】

実施例 316: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-NH-メチルスルホキシミン

[O.G. Mancheno, O. Bistri and C. Bolm, Org. Lett. 9 (2007), 3809-3811 に記載の方法と同様に合成]

40

DCM (1 ml) 中、中間体 316. 1 (28 mg、54 μmol) の氷冷溶液に、TFAA (22.5 μl、162 μmol) を添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮する [→ 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-4-N-(トリフルオロアセチル)-メチルスルホキシミン: ES-MS: [M+1]⁺ = 588/590]。この残渣を、MeOH (0.4 ml) に再溶解し、氷浴中で冷却し、K₂CO₃ (37.3 mg、0.27 mmol) で加水分解する。室温で 2 時間攪拌後、懸濁液を MeOH (0.6 ml)、NMP (1 ml) および数滴の AcOH で希釈し、直接、逆相クロマトグラフィーを行って表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 492/494; HPLC: B t_{Ret} = 1.18 分; ¹H NMR (DMSO d₆) 7.70, 7.66 および 7.

50

57 (3m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 3.22 (s, H₃C-S), 2.26 (s, H₃C).

【0386】

中間体 316. 1 : 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メトリル-1H-イミダゾール-4-N-(シアノ)-メチルスルホキシミン

中間体 316. 2 (507mg、1.01mmol) を EtOH (10ml) に溶解する。その後、K₂CO₃ (1.396g、10.1mmol) および 3-クロロ過安息香酸 (622mg、5.05mmol) を添加する。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌後、さらに 622mg の 3-クロロ過安息香酸を添加する。50℃ で 15 時間攪拌を継続し、その後、懸濁液を EtOAc および水に溶解する。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM → DCM/アセトン 17:3) により、表題化合物をシス/トランス混合物として得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 517/519; HPLC: B t R e t = 1.33/1.36 分。IR: 2197 cm⁻¹。さらに、副生成物 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メタンスルホニル-2-メトリル-1H-イミダゾールを (実施例 324 を参照) を単離することができる。

10

【0387】

中間体 316. 2 : 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メトリル-1H-イミダゾール-4-N-(シアノ)-メチルスルフィリミン

中間体 316. 3 (808mg、1.75mmol) およびシアナミド (147mg、3.5mmol) を、MeOH (10ml) に溶解し、氷浴中で冷却する。その後、^tBuOK (257mg、2.1mmol) および NBS (685mg、3.85mmol) を添加する。反応混合物を 4 時間かけて室温までゆっくり温め、その後、10% Na₂S₂O₃ 水溶液および EtOAc の混合物に注ぐ。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (粗生成物を DCM 溶液として調整カラムに付し、DCM → DCM/アセトン 17:3 で溶出する) により、表題化合物をシス/トランス混合物として得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 501/503; TLC (DCM/アセトン 19:1): R_f = 0.22; HPLC: B t R e t = 1.27/1.33 分。IR: 2145 cm⁻¹。

20

30

【0388】

中間体 316. 3 : 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メチルスルファニル-2-メトリル-1H-イミダゾール

中間体 316. 4 の粗化合物 (3.97mmol) を THF (25ml) に溶解する。その後、NaOH (238mg、5.96mmol) の水溶液 3ml およびヨウ化メチル (297μl、4.76mmol) を添加する。室温で 45 分後、溶液を EtOAc および水で希釈する。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー [(ヘキサン/DCM 1:1) → (ヘキサン/DCM 1:1)/EtOAc 9:1] により、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 461/463; HPLC: B t R e t = 1.42 分。

40

【0389】

中間体 316. 4 : 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メトリル-1H-イミダゾール-4-チオール

中間体 316. 5 (950mg、3.97mmol) を、N₂-雰囲気下で、ベンゼン (1.5ml) に懸濁する。その後、中間体 316. 6 (1476mg、5.96mmol)

50

1) のベンゼン溶液 (1.5 ml) をシリンジにより添加する。混合物を 65℃ で 60 分攪拌し、表題化合物を得て、それを上記の工程に用いる。ES-MS: $[M+1]^+ = 447/449$.

【0390】

中間体 316.5: 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-オキソチオアセトアミド

ジオキサン (29 ml) 中、3-クロロ-4-フルオロベンゾイルシアニド (2.4 g、13.07 mmol) の溶液に、NaHS (0.88 g、15.7 mmol) および Et₂NH·HCl (1.72 g、15.7 mmol) を添加する。この懸濁液を、室温で 5 時間攪拌し、次いで濾過し、ジオキサンで洗浄する。濾液を真空下で濃縮し、残渣を EtOAc および水に再び溶解する。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/EtOAc 99:1) により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M-1] = 216/218$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 1.00$ 分。

【0391】

中間体 316.6: (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-[1-メトリル-メチリデン]-アミン

トルエン (150 ml) 中、メトリル-アルデヒド (5 ml、42.5 mmol) および 3-クロロ-2-フルオロアニリン (4.67 ml、42.5 mmol) の混合物を、還流条件下で 16 時間加熱する。この溶液を真空下で濃縮する。クーゲルロール蒸留 (200℃、0.8 mbar) により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 248/250$.

【0392】

実施例 319: 5-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

CDI (28.2 mg、0.174 mmol) を、25℃ で、THF (1 ml) 中、実施例 320 の化合物 (40 mg、0.087 mmol) および TEA (0.027 ml、0.192 mmol) の溶液に添加する。反応混合物を 12 時間攪拌し、その後、EtOAc および水で希釈する。有機層を分け、濃縮する。残りの粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH; 0-5% MeOH) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。 $[M+1] = 486.7$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 5.08$ 分。¹HNMR (MeOH-d₄) 7.60-7.57 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 7H), 7.23-7.17 (m, 2H)。

【0393】

実施例 320: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ヒドラジド

EDC (301 mg、1.572 mmol) を、25℃ で、DMA (9 ml) 中、実施例 190 の化合物 (350 mg、0.786 mmol) の溶液に添加し、その後、Et₃N (0.469 ml、3.38 mmol) を添加する。反応混合物を 1 時間攪拌する。次いで、カルバジン酸 tert-ブチル (520 mg、3.8 mmol) を添加し、反応混合物を 60℃ で 15 時間加熱する。ヒドラジン (1 M THF) (15.8 ml、15.8 mmol) を添加し、60℃ で 20 時間攪拌を継続する。反応混合物を EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈する。次いで、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH; 0-5% MeOH) により精製する。ES-MS: $[M-1] = 444.9$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 4.33$ 分。¹HNMR (DMSO-d₆) 7.61 (t, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 2H)。

【0394】

実施例 3 2 1 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルアミン

BrCN (11.92 mg、0.113 mmol) を、25℃で、ジオキサン (1 ml) / 水 (0.5 ml) 中、実施例 3 2 0 の化合物 (47 mg、0.102 mmol) および NaHCO₃ (10.32 mg、0.123 mmol) の溶液に添加する。反応混合物を 20 時間攪拌する。次いで、それを水で希釈する。沈殿 (粗生成物) を濾過により集め、高真空下で乾燥させる。粗生成物を Et₂O で粉末化して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 485.8 ; HPLC : A t_{R e t} = 4.73 分。¹HNMR (MeOH-d₄) 7.60-7.57 (m, 2H), 7.49-7.25 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 2H).

10

【0395】

実施例 3 2 2 : 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール

酢酸無水物 (14.4 μl、0.15 mmol) を、実施例 3 2 0 の化合物 (35 mg、0.08 mmol) のピリジン溶液 (616 μl、7.6 mmol) に添加し、室温で 1 時間攪拌する。ピリジンを蒸発させ、ポリリン酸 (1 ml) を反応混合物に加え、120℃で 2 時間攪拌する。それを水で後処理し、粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ; DCM/MeOH ; 0-5% MeOH) により精製する。ES-MS : [M+1] = 484.8 ; HPLC : A t_{R e t} = 5.27 分。¹HNMR (MeOH-d₄) 7.62-7.58 (m, 2H), 7.49-7.25 (m, 7H), 7.21-7.19 (m, 2H).

20

【0396】

実施例 3 2 3 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 4 - メチル - 2 , 4 , ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾール - チオン

イソチオシアン酸メチル (15.4 mg、0.21 mmol) を、実施例 3 2 0 の化合物 (50 mg、0.01 mmol) および H₂O (2 ml) 中、K₂CO₃ (176 mg、1.3 mmol) の懸濁液に添加し、115℃で 15 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc および水で希釈する。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ; ヘプタン/EtOAc ; 0-40% EtOAc) により精製して、表題化合物を黄色粉末として得る。[M+1] = 515.7 ; HPLC : A t_{R e t} = 5.25 分。¹HNMR (MeOH-d₄) 7.61 (t, 1H) 7.58-7.30 (m, 7H), 7.22-7.07 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

30

【0397】

実施例 3 2 4 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メタンスルホニル - 2 - m - トリル - 1 H - イミダゾール

中間体 3 1 6 . 1 の副生成物として単離される。ES-MS : [M+1]⁺ = 493 / 495 ; HPLC : B t_{R e t} = 1.38 分。

【0398】

実施例 3 3 1 : 5 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール

塩化オキサリル (0.10 ml、1.2 mmol) を、5℃で、クロロホルム (5 ml) 中、実施例 1 9 0 の化合物 (53 mg、0.12 mmol) の溶液に添加する。DMF を滴下し、反応混合物を 25℃で 2 時間攪拌する。揮発物質を蒸発させる。残渣をトルエン (5 ml、アルゴン下) に溶解する。アセトアミドオキシム (17.6 mg、0.24 mmol) およびトリエチルアミン (50 μL、0.35 mmol) を添加し、室温で 1.5 時間攪拌を継続する。次いで、反応混合物を 130℃で 20 時間加熱する。それを室温まで冷却し、EtOAc および水で希釈する。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、それを分取 TLC (CH₂Cl₂ 9 :

40

50

1 MeOH) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 484.7; HPLC: A t R e t = 5.59分。¹HNMR (CDCl₃) 7.53–7.43 (m, 2H) 7.42–7.22 (m, 7H), 7.19–6.99 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

【0399】

実施例332: 1-(アセチルアミノメチル)-5-クロロフェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 LiOH·H₂O (12.6mg, 0.3mmol) を、ジオキサン (6ml) / H₂O (1.5ml) 中、中間体332.1 (80mg, 0.15mmol) の溶液に添加し、60℃で1時間加熱する。LiOH·H₂O (12.6mg, 0.3mmol) を加え、1時間攪拌し続ける。反応混合物をEtOAcおよびクエン酸で希釈する。有機層を飽和NaClで洗浄する。水層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 502.1; HPLC: A t R e t = 4.14分。¹HNMR (MeOH-d₄) 7.61 (s, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.39–2.23 (m, 1H), 1.98–1.65 (m, 5H), 1.39–1.15 (m, 4H).

10

【0400】

中間体332.1: 1-(アセチルアミノメチル)-5-クロロフェニル]-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

塩化アセチル (26μl, 0.36mmol) を、25℃で、CH₂Cl₂ (5ml) 中、中間体332.2 (90mg, 0.18mmol) およびTEA (76μL, 0.55mmol) の溶液に添加する。反応物を3時間攪拌する。次いで、反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで希釈する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、白色固体を得て、それをMeOH/CH₂Cl₂で粉末化して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 533.8; HPLC: A t R e t = 4.75分。¹HNMR (CDCl₃) 7.41 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03–6.99 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 2.39–2.25 (m, 1), 1.99 (s, 3H), 1.95–1.54 (m, 5H), 1.23–1.01 (m, 4H).

20

【0401】

中間体332.2: 1-(2-アミノメチル-5-クロロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体332.3 (100mg, 0.21mmol) を、EtOH中、NH₃の4M溶液 (6mL) に溶解する。ラネーニッケルを添加し、反応混合物を、室温で大気圧下、雰囲気下に静置する。それを18時間激しく攪拌する。完了後、触媒を濾過により除去し、EtOHで洗浄する。合わせた濾液を洗浄し、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色固体として得る。[M+1] = 491.9; HPLC: A t R e t = 4.13分。

30

【0402】

中間体332.3: 1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体332.4 (1.36g, 3.1mmol) を、トルエン (20mL) に溶解する。水 (10mL)、3-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸 (0.81g, 4.6mmol)、K₃PO₄ (2.64g, 12.5mmol) およびPd(PPh₃)₄ (0.36g, 0.31mmol) を添加し、反応混合物を100℃で1時間加熱する。室温まで冷却後、それを水で後処理し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/EtOAc; 勾配5–20% EtOAc) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 487.9; HPLC: A t R e t = 5.43分。¹HNMR (CDCl₃) 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17–7.07

40

50

(m, 2H).

【0403】

中間体 332. 4 : 5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 332. 5 (1.6 g、4.5 mmol) を、中間体 6. 1 について記載の方法と同様に臭素化する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/EtOAc; 勾配 1-20% EtOAc) により精製して、表題化合物を黄色粉末として得る。[M+1] = 437.9; HPLC: A t_{Ret} = 5.00 分。¹HNMR (CDCl₃) 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 6H), 1.40 (t, 3H), 1.34-1.10 (m, 4H).

10

【0404】

中間体 332. 5 : 1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 371. 4 (7.3 g、15.9 mmol) を、アセトン (50 mL) および KCN (2.1 g、31.8 mmol) に溶解し、Pd₂(dba)₃ (1.2 g、1.3 mmol) および dppf (1.4 g、2.6 mmol) を添加する。反応混合物を、密封管中、80℃で2時間攪拌する。次いで、それを室温まで冷却し、水系後処理をする。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/EtOAc; 勾配 1-20% EtOAc) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。[M+1] = 359.7; HPLC: A t_{Ret} = 4.64 分。

20

【0405】

中間体 338. 1 : 3-[5-ブロモ-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様の方法で、中間体 338. 2 の臭素化により合成する; ES-MS: M+ = 561.8; HPLC: A t_{Ret} = 5.48 分。

中間体 338. 2 : 3-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 338. 3 の脱水により合成する; ES-MS: M+ = 483.4; HPLC: A t_{Ret} = 5.23 分。

30

中間体 338. 3 : 3-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 338. 4 の付加環化により合成する; ES-MS: M+ = 502.2; HPLC: A t_{Ret} = 4.49 分。

【0406】

中間体 338. 4 : 3-[5-クロロ-2-メチルフェニル)-カルバミミドイル (carbamimidoyl)]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

40

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、5-クロロ-2-メチルアニリンおよび中間体 338. 5 の付加により合成する; ES-MS: M+ = 386.1; HPLC: A t_{Ret} = 4.01 分。

中間体 338. 5 : 3-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 346. 5 の製造と同様に、中間体 338. 6 の脱水により合成する; ES-MS: M+ = 262.2 (M+H₂O); HPLC: A t_{Ret} = 4.18 分。

中間体 338. 6 : 3-カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ピペリジンカルボン酸アミド (2.0 g、14.8 mmol) を、室温で、アセトン (50 mL) に溶解する。H₂O (50 mL)、NaHCO₃ (2.5 g、30.0 mmol)

50

1) および N- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (4.6 g、17.9 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 24 時間攪拌する。アセトンを減圧下で除去し、表題化合物を沈殿させ、それを濾過により単離し、高真空下で乾燥させる。ES-MS: $M+ = 263.2$ ($M+H_2O$); HPLC: $At_{Ret} = 3.49$ 分。

【0407】

実施例 339: 1- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -5- (3-クロロ-フェニル) -2-ピペリジン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 338 の化合物 (145 mg、0.24 mmol) を、MeOH (5 ml) に溶解し、Pd-C (10% Fluka、7.2 mg、0.049 mmol) を添加する。次いで、反応混合物を H_2 でフラッシュし、室温で 20 時間、 H_2 雰囲気下で攪拌する。それをセライトパッドで濾過し、濃縮する。残りの粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; DCM/MeOH; 勾配 0-10% MeOH) により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: $M+ = 460.2$; HPLC: $At_{Ret} = 4.35$ 分。

【0408】

実施例 341: 1- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -5- (3-クロロ-フェニル) -2- (1-メチル-ピペリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 339 の化合物 (96 mg、0.21 mmol) を DCE (5 ml) に溶解する。ホルムアルデヒド (36% w/w 水溶液、Fluka 41629; 17 μ L、0.21 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (67 mg、0.32 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。それを EtOAc で希釈し、有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を無色固体として得る。ES-MS: $M+ = 476.0$; HPLC: $At_{Ret} = 4.41$ 分。

【0409】

実施例 344: {5- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -1- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (シクロヘキシル) -1H-イミダゾール-4-イル] - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル} -メチル-アミン

BOP (99 mg、0.22 mmol) および DIPEA (107 μ L、0.61 mmol) を、25 °C で、DMF (5 ml) 中、実施例 498 の化合物 (100 mg、0.21 mmol) の溶液に添加する。MeNH₂ (305 μ L、0.61 mmol、THF 中、2 M 溶液) を添加し、1 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc および水で希釈する。有機層を飽和 $NaHCO_3$ および飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄する。水層を EtOAc で逆抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; DCM/MeOH; 0-10% MeOH) により精製する。ES-MS: $[M+1] = 506.0$; ¹H NMR ($CDCl_3$) 7.52 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 4H)。

【0410】

実施例 345: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -1- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (フェニル) -1H-イミダゾール-4-イル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-ジメチルアミノエチル) -アミド

実施例 381 の化合物 (96 mg、1.5 mmol) を、クロロホルム中に溶解し、室温で、塩化オキサリル (380 mg、3.0 mmol) および乾燥 DMF 2 滴で処理する。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残りの物質をクロロホルム (5 mL) に溶解し、室温で、N, N-ジメチルエチルアミン (132 mg、1.5 mmol) で処理する。反応混合物を 12 時間攪拌し、濃縮する。残った物質をジオキサン (5 ml) に再び溶解し、ジオキサン (4 M、5 ml) 中、HCl の溶液で処理する。次いで、反応混合物を 90 °C で 1 時間攪拌する。それを室温まで冷却し、水系後処理をする。残った表題化合物の粗物質を、分取 TLC (SiO_2 、DCM/MeOH; 9:1)

により精製して、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS: $[M+1] = 683.1$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.06$ 分。

【0411】

中間体346.1: 5-ブロモ-2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、反応を45℃で行うこと以外、中間体6.1の製造と同様に、中間体346.2の臭素化により合成する; ES-MS: $M+ = 573.1$ ($M - C_2H_5$); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 6.01$ 分。

【0412】

中間体346.2: 2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、反応を60℃で行うこと以外、中間体6.2の製造と同様に、中間体346.3の脱水により合成する; ES-MS: $M+ = 573.1$ ($M - C_2H_5$); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 6.01$ 分。

【0413】

中間体346.3: 2-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキシル]-1-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、反応を60℃で行うこと以外、中間体6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体346.4の付加添加により合成する; ES-MS: $M+ = 620.4$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.63$ 分。

中間体346.4: 3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-N-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-シクロヘキサニルカルボキシアミジン

5-クロロ-2-メチルアニリン (260 mg、1.8 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、0℃まで冷却する。この温度で、Et₂AlCl (トルエン中、1.8 M 溶液、3.0 ml、5.5 mmol) を滴下する。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌する。次いで、中間体346.5 (734 mg、2.0 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を添加し、反応混合物を60℃で12時間攪拌する。それを環境温度まで冷却し、DCM/MeOH (8:2、50 ml) で希釈し、セライトパッドで濾過し、濃縮する。残った粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH; 勾配0-5% MeOH) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得る。ES-MS: $M+ = 507.1$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.47$ 分。

【0414】

中間体346.5: 3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキサニルカルボニトリル

塩化オキサリル (4.4 ml、52.4 mmol) を、DCMに溶解し、-78℃まで冷却する。この温度で、中間体346.6 (5.6 ml、78.6 mmol) のDCM溶液 (10 ml) を滴下する。反応混合物を15分間攪拌する。次いで、-78℃で、中間体42.8 (5.0 g、13.1 mmol) のDCM溶液 (40 ml) を滴下する。攪拌を-78℃で30分間継続し、その後、反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌する。それをEtOAcで希釈し、水系後処理をする。有機層を分け、乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH; 勾配0-1% MeOH) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得る。ES-MS: $M+ = 364.2$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 6.57$ 分。

【0415】

中間体346.6: 3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-シクロヘキサニルカルボン酸アミド

中間体346.7 (23.0 g、56 mmol) をトルエン (60 ml) に溶解し、室

10

20

30

40

50

温で、塩化アンモニウム（30 g、560 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中、2 M溶液、140 ml、280 mmol）で処理する。次いで、反応混合物を90℃で1.5時間攪拌する。それを室温まで冷却し、DCM/MeOH（8：2）で希釈し、セライトパッドで濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS：M+=482.0；HPLC：A t_{R e t}=5.59分。

【0416】

中間体346.7：3-（tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ）-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

中間体346.8（10.0 g、58 mmol）のTHF溶液（50 ml）に、イミダゾール（4.3 g、64 mmol）およびtert-ブチル-ジフェニルクロロシラン（16.3 ml、64 mmol）を室温で添加する。次いで、反応混合物を40℃で12時間攪拌する。それを室温まで冷却し、水で後処理し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を得る。ES-MS：M+=411.1；HPLC：A t_{R e t}=7.00分。

10

【0417】

中間体346.8：3-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル（10.0 g、60.2 mmol）をEtOH（100 ml）に溶解し、パール-シェーカー中、大気圧下で、ニシムラ触媒（Rh/PtO；Unicore；2.0 g）の存在下、室温で48時間、水素化する。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS：M+=173.0。

20

【0418】

実施例348：5-（3-クロロ-4-フルオロ-フェニル）-1-（5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-（3-ヒドロキシ-シクロヘキシル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

実施例347の化合物（103 mg、0.15 mmol）をTHFに溶解し、室温で、TBAF（THF中、1 M溶液、1.4 ml、1.4 mmol）で処理する。次いで、反応混合物を、還流温度で12時間攪拌し、再び室温まで冷却する。それをEtOAcで希釈し、有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物を逆相MP LCにより精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M+=465.0；HPLC：A t_{R e t}=4.26分。

30

【0419】

中間体349.1：5-ブロモ-2-〔3-（tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ）-シクロヘキシル〕-1-（3-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、反応を45℃で行うこと以外、中間体6.1の製造と同様に、中間体349.2の臭素化により合成する；ES-MS：M+=685.1；HPLC：A t_{R e t}=7.41分。

中間体349.2：2-〔3-（tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ）-シクロヘキシル〕-1-（3-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

40

表題化合物を、反応を60℃で行うこと以外、中間体6.2の製造と同様に、中間体349.3の脱水により合成する；ES-MS：M+=607.2；HPLC：A t_{R e t}=6.98分。

中間体349.3：2-〔3-（tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ）-シクロヘキシル〕-1-（3-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、反応を60℃で行うこと以外、中間体6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体349.4の付加環化により合成する；ES-MS：M+=625.2；HPLC：A t_{R e t}=5.66分。

【0420】

50

中間体 349. 4 : 3- (tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ) -N- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -シクロヘキサンカルボキシアミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、3-クロロ-2-フルオロアニリンおよび中間体 346. 5 の付加により合成する ; E S - M S : M - = 507. 2 ; H P L C : A t R e t = 5. 45 分。

中間体 354. 1 : 4-クロロ-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -ベンズアルデヒド

2-ブロモ-4-クロロ-ベンズアルデヒド (250 mg、0. 96 mmol) を D M E (5 ml) に溶解する。ビス-ピナコラトジボロン (320 mg、1. 2 mmol)、P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (78 mg、0. 09 mmol) および酢酸カリウム (280 mg、2. 8 mmol) を室温で添加する。反応混合物を、アルゴンでフラッシュし、密封管中、80 °C で 20 時間攪拌する。それを再び室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、有機層を H ₂ O および塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮する。残りの粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ ; ヘキサン / E t O A c ; 勾配 0-60 % E t O A c) により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。 ¹H NMR (C D C l ₃) δ 10.50 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 1.39 (s, 12H) ; H P L C : A t R e t = 2. 75 分。

【0421】

実施例 371 : 1- (2-カルボキシメチル-5-クロロ-フェニル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、実施例 6 の化合物の製造と同様に、中間体 371. 1 と 2- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロランを鈴木カップリングさせて合成する ; E S - M S : [M + 1] ⁺ = 519 / 521 ; H P L C : B t R e t = 1. 23 分 ; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 12.57 (s, H_O), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.12 and 4.06 (2m, H₂C), 3.18 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.03 (m, 2H)。

【0422】

中間体 371. 1 : 5-ブロモ-1- (2-カルボキシメチル-5-クロロ-フェニル) -2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 371. 2 の臭素化により合成する ; E S - M S : [M + 1] ⁺ = 469 / 471 ; H P L C : B t R e t = 1. 21 分。中間体 371. 2 : 1- (2-カルボキシメチル-5-クロロ-フェニル) -2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

ボラン-ジメチルスルフィド複合体 (2. 66 ml、90 % 純度、25. 2 mmol) を、T H F (50 ml) 中、シクロヘキサン (5. 76 ml、56. 8 mmol) の氷冷溶液に滴下する。得られた懸濁液を室温まで温め、3 時間攪拌し、その後 0 °C に冷却する。中間体 371. 3 (4. 06 g、9. 46 mmol) の T H F 溶液 (70 ml) を 10 分かけて添加する。室温で 75 分間攪拌して溶液を得る。次いで、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (67 ml) および H ₂ O ₂ (30 %、14. 3 ml、0. 14 mol) の混合物を 20 分かけて添加する (冷却して温度を 50 °C 以下に維持しながら)。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで濾過する。濾液を E t O A c および水で希釈し、水層を分け、E t O A c で 2 回抽出する。有機層を H ₂ O / 飽和 N a H C O ₃ 溶液 1 : 1 で 2 回洗浄して、捨てる。水層を、2 N H C l を用いて酸性化し、E t O A c で 3 回抽出する。これらの E t O A c 層を塩水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、濃縮して、表題化合物を得る。 E S - M S : [M + 1] ⁺ = 391 / 393 ; H P L C : B t R e t = 1. 03 分。

【0423】

中間体 371. 3 : 1- (5-クロロ-2-トリメチルシラニルエチニル-フェニル) -

2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 371. 4 (4.75 g、10.35 mmol) のジエチルアミン溶液 (42 ml) を、排気を繰り返して脱気し、N₂ でフラッシュする。その後、PdCl₂ (PPh₃)₂ (145 mg、0.207 mmol)、CuI (39 mg、0.207 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (1.58 ml、11.39 mmol) を添加する。室温で 17 時間攪拌後、懸濁液を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; DCM 溶液として用いる、DCM/EtOAc 95:1 → 925:75 で溶出) により、表題化合物を得る。ES-MS: [M-1] = 429/431; HPLC: B t R e t = 1.44 分。

10

【0424】

中間体 371. 4:1-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 371. 5 の脱水により合成する; ES-MS: [M+1]⁺ = 459/461; HPLC: B t R e t = 1.27 分。

中間体 371. 5:1-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 371. 6 の付加環化により合成する; ES-MS: [M+1]⁺ = 477/479; HPLC: B t R e t = 1.03 分。

20

中間体 371. 6:N-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシルアセトアミジン

表題化合物を、中間体 395. 6 の製造と同様に、5-クロロ-2-ヨードアニリンおよびシクロヘキサンカルボニトリルの付加により合成する; ES-MS: [M+1]⁺ = 363/365; HPLC: B t R e t = 0.86.

【0425】

実施例 372:1-(2-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-クロロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

DCM (1 ml) 中、実施例 371 の化合物 (95 mg、0.183 mmol) に、シクロヘキサン (0.73 ml) 中、2,2,2-トリクロロ酢酸アミド tert-ブチルエステル (66 μl、0.37 mmol) の溶液を添加し、次いで、BF₃·Et₂O (3.7 μl、29 μmol) を添加する。90 分後、さらに 66 μl の 2,2,2-トリクロロ酢酸アミド tert-ブチルエステルを添加し、混合物を、室温でさらに 90 分攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液および EtOAc で希釈する。分けた水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 19:1 → 7:3) により、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 575/577; HPLC: B t R e t = 1.51 分。

40

【0426】

実施例 375:5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-クロロ-2-メチルカルバモイルメチルフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

DMF (4 ml) 中に溶解した実施例 371 の化合物 (171 mg、0.329 mmol) に、MeNH₂·HCl (67 mg、1.0 mmol)、Et₃N (1.95 ml、14 mmol)、DMAP (17.3 mg、0.142 mmol) および 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン (phosphorinane)-2,4,6-トリオキシド ([68957-94-8] DMF 中、50%; 0.96 ml、1.64 mmol) を添加する。溶液を室温で 20 時間攪拌し、次いで、EtOAc お

50

よび水に注ぐ。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。ES-MS: $[\text{M}+1]^+ = 532/534$; HPLC: $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.21$ 分。

【0427】

実施例381: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1-H-ピラゾール-4-カルボン酸 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.8 mg、0.38 mmol) を、ジオキサン (2 ml) / 水 (0.5 ml) 中、実施例382の化合物 (63 mg、0.09 mmol) の溶液に室温で添加し、80℃で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、クエン酸 (5% w/w、水溶液) で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残った粗物質を、さらに精製することなく次工程に用いる。HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 6.51$ 分。MS: $[\text{M}-1] = 640.5$ 。

10

【0428】

実施例382: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1-H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル

中間体382.2 (222 mg、0.32 mmol)、中間体382.1 (191 mg、0.48 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (45 mg、0.06 mmol) および CuI (120 mg、0.06 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) に懸濁し、100℃で12時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水系後処理をする。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc、勾配: 0-60% EtOAc) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 5.80$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.10 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.09 (dd, 2H), 3.60 (dd, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H), 1.19 (t, 3H), 0.98-0.84 (m, 7H), 0.01 (s, 9H)。

20

【0429】

中間体382.1: 3-ヨード-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1-H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル

3-ヨード-1-H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル (J. Med. Chem. 2008, 51, 159に記載の通りに製造) (1.5 g、5.95 mmol) を、THF (15 mL) に室温で溶解する。 NaH (鉱油中、60%懸濁液; 0.36 g、8.43 mmol) を室温でゆっくり添加し、ガスの発生が観察されなくなるまで攪拌を継続する。 SEMCl (1.3 g、7.74 mmol) をゆっくり添加し、反応混合物を12時間攪拌する。次いで、それを水で後処理し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/EtOAc、勾配: 0-30% EtOAc) により精製する。HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 5.26$ 分。MS: $[\text{M}+1] = 382.6$ 。

30

40

【0430】

中間体382.2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-4-トリブチルスズtannyl-1H-イミダゾール

中間体454.1 (455 mg、0.95 mmol) を Et_2O に溶解し、-78℃まで冷却する。この温度で、TMEDA (286 μL 、1.9 mmol) および $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中、1.6 M溶液、770 μL 、1.2 mmol) を添加し、1時間攪拌し続ける。塩化トリブチルスズ (385 μL 、1.4 mmol) を添加し、反応混合物をさらに4時間攪拌する。それをEtOAcで希釈し、水を添加してクエンチする。有機層を分け、乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2

50

；ヘキサン／EtOAc 99：1）により精製する。ES-MS：[M+1] = 691.1；HPLC：A t_R e_t = 6.36分。

【0431】

中間体383.1：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-1-イルメチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体383.2(200mg、0.40mmol)をTHF(2mL)に溶解し、ピペリジン(174mg、2.04mmol)を室温で添加する。次いで、反応物を50℃で30分間攪拌する。反応混合物を冷却し、水で後処理し、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配DCM/MeOH 0-5%MeOH)により精製する。ES-MS：M+=496.0；HPLC：A t_R e_t = 4.51分。

10

【0432】

中間体383.2：2-ブロモメチル-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例381の化合物(295mg、0.71mmol)をCCl₄(8mL)に溶解し、室温で、NBS(306mg、1.6mmol)およびAIBN(12mg、0.08mmol)で処理する。次いで、反応混合物を還流下で48時間攪拌する。それを再び環境温度まで冷却し、水系後処理をする。全ての溶媒を蒸発させて乾燥させた後、粗生成物を、モノ-およびgem-ジ-ブロモ中間体を含む黄色油状物として得て、それをさらに精製することなく直接次工程に用いる。ES-MS：M+=490.0；HPLC：A t_R e_t = 5.26分(モノブロモ)。

20

【0433】

中間体385.1：2-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体385.2からの生成物(100mg、0.18mmol)をトルエン(4mL)に溶解する。3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸(48mg、0.275mmol)、Pd(PPh₃)₄(21mg、0.018mmol)、リン酸カリウム(117mg、0.55mmol)および水(2mL)を室温で添加し、その後、反応混合物を密封管中、100℃で1時間攪拌する。それを再び室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水および塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂；12g；DCM/MeOH、勾配0-10%MeOH)により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。ES-MS：M+=602.1；HPLC：A t_R e_t = 5.91分。

30

【0434】

中間体385.2：2-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-5-ブロモ-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体385.3からの生成物(110mg、0.16mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、NBS(43mg、0.24mmol)を室温で添加する。反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水および塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物を、さらに精製することなく次工程に用いる。ES-MS：M+=552.0；HPLC：A t_R e_t = 5.47分。

40

【0435】

中間体385.3：2-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体6.2の製造と同様に、中間体385.4の脱水により合成する；ES-MS：[M+1]⁺ = 473.1；HPLC：A t_R e_t = 5.10分。

50

中間体 385. 4 : 2 - ((R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピロリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、塩基としてトリエチルアミンおよび溶媒として THF を用いて、60 °C で、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 385. 5 の付加環化により合成する ; ES - MS : $[M + 1]^+ = 490. 1$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 4. 83$ 分。

【0436】

中間体 385. 5 : (R) - 2 - [N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - カルバミミドイル (carbamimidoyl)] - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、2 - フルオロ - 3 - クロロ - アニリンおよび中間体 385. 6 の付加により合成する ; ES - MS : $[M + 1]^+ = 376. 0$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 3. 88$

中間体 385. 6 : (R) - 2 - シアノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、中間体 346. 5 の製造と同様に、中間体 385. 7 の脱水により合成する ; ES - MS : $[M + 1]^+ = 231. 1$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 4. 31$ 分。

中間体 385. 7 : (R) - 2 - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

表題化合物を、N - カルボベンジルオキシプロリンから、実施例 4 の化合物の製造について記載の方法に従い合成する ; ES - MS : $[M + 1]^+ = 249. 1$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 3. 80$ 分。

【0437】

中間体 386. 1 : 3 - 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) - 安息香酸メチルエステル

3 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸メチル (2. 0 g、6. 75 mmol) をジクロロエタン (7 mL) に溶解し、ビス - ピナコラトジボロン (3. 4 g、13. 49 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (826 mg、1. 02 mmol) および酢酸カリウム (1. 96 g、20. 24 mmol) を添加し、反応混合物を、密封管中、90 °C で 20 時間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、DCM で希釈する。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / EtOAc、勾配 0 - 60 % EtOAc) により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES - MS : $M^+ = 396. 5$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 3. 94$ 分。

【0438】

中間体 390. 1 : 5 - ブロモ - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 390. 2 の臭素化により合成する ; ES - MS : $M^+ = 437. 9$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 5. 03$ 分。

中間体 390. 2 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 390. 3 の脱水により合成する ; ES - MS : $M^+ = 358. 0$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 4. 65$ min.

中間体 390. 3 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルブロモおよび中間体 390. 4 の付加環化により合成する ; ES - MS : $M^+ = 377. 9$; HPLC : $t_{R\ e\ t} = 3. 67$ 分。

【0439】

中間体 390. 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ベンズア

ミジン

表題化合物を、中間体 6. 4 の製造と同様に、中間体 390. 5 およびベンズニトリルの付加により合成する；ES-MS： M^+ = 262. 1；HPLC： $A t_{R e t}$ = 1. 88 分。

中間体 390. 5：5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルアミン

中間体 390. 6 (4. 7 g、24. 9 mmol) を、パールシェーカーに移した EtOH (50 ml) に溶解し、触媒としてラネー-ニッケル (0. 7 g) の存在下、大気圧下で 10 時間水素化する。完了後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物をベージュ色固体として得る。ES-MS： M^+ = 159. 3；HPLC： $A t_{R e t}$ = 2. 09 分。

10

【0440】

中間体 390. 6：5-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロ-ピリジン

2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (5. 0 g、25. 9 mmol) を MeOH (50 ml) 中に溶解し、室温で、NaOMe (1. 7 g、31. 1 mmol) で処理する。次いで、反応混合物を還流温度で 14 時間攪拌する、それを室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、水および塩水で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、乾燥させて、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS： M^+ = 189. 9；HPLC： $A t_{R e t}$ = 4. 09 分。

【0441】

実施例 395：1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

20

表題化合物を、実施例 6 に記載の通りに、100℃で 18 時間、中間体 395. 1 と 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロランの鈴木カップリングにより合成する；ES-MS： $[M+1]^+$ = 537/539；HPLC： $B t_{R e t}$ = 1. 33 分。

【0442】

中間体 395. 1：5-ブロモ-1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

表題化合物を、中間体 6. 1 の製造と同様に、中間体 395. 2 の臭素化により合成する；ES-MS： $[M+1]^+$ = 487/489；HPLC： $B t_{R e t}$ = 1. 24 分。

中間体 395. 2：1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体 371. 2 の製造と同様に、中間体 395. 3 の水素化ホウ素化および酸化の後処理により、表題化合物を得る；ES-MS： $[M+1]^+$ = 409/411；HPLC： $B t_{R e t}$ = 1. 10 分。

【0443】

中間体 395. 3：1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-トリメチルシラニルエチニルフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

40

中間体 395. 4 (12. 02 g、25. 2 mmol) の Et_3N 溶液 (264 ml) を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 $Pd(OAc)_2$ (436 mg、1. 94 mmol)、 CuI (147 mg、0. 76 mmol)、 PPh_3 (1. 00 g、3. 78 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (9. 44 ml、68. 1 mmol) を添加する。室温で 20 時間攪拌後、懸濁液を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ；ヘキサン/EtOAc 19：1→3：2) により、表題化合物を得る；ES-MS： $[M-1]^-$ = 447/449；HPLC： $B t_{R e t}$ = 1. 52 分； ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.97 (s,

50

1H), 7.82 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.8–1.4 (m, 7H), 1.24 (t, 3H), 1.2–1.0 (m, 3H), 0.01 (s, 9H)。

【0444】

中間体 395. 4 : 1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 2 の製造と同様に、中間体 395. 5 の脱水により合成する；ES-MS : $[M+1]^+ = 477/479$ ；HPLC : $Bt_{Ret} = 1.34$ 分。

中間体 395. 5 : ラセミ体 1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、中間体 6. 3 の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 395. 6 の反応により合成する；ES-MS : $[M+1]^+ = 495/497$ 。

【0445】

中間体 395. 6 : N-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-シクロヘキサンカルボキシアミジン

【化92】



中間体 395. 7 (8. 8 g、32. 4 mmol) およびトルエン (12 ml) の混合物を 0℃ に冷却する。次いで、トリメチルアルミニウム (トルエン中、2 M 溶液；29. 2 ml、58. 4 mmol) を滴下する。添加の完了後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、シクロヘキシル-カルボニトリル (7. 8 ml、65 mmol) を滴下し、攪拌を 110℃ で 24 時間継続する (各 3. 5 ml のシクロヘキシル-カルボニトリルを、16 時間後と 20 時間後にさらに添加する)。反応混合物を室温まで冷却後、それを 0. 3 l の MeOH/DCM 1 : 2 に注ぎ、1 時間攪拌する。DCM (0. 2 l) および SiO₂ (50 g) を添加し、混合物を真空下で濃縮する。得られた粉末をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) に付す。ヘキサン/EtOAc 9 : 1 → 3 : 2 で溶出して、表題化合物を得る；ES-MS : $[M+1]^+ = 381/383$ ；HPLC : $Bt_{Ret} = 0.87$ ；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.52 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.2 (m, 3H)。

【0446】

中間体 395. 7 : 3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードアニリン

NIS (47. 2 g、0. 21 mol) を、DCM (300 ml) 中、3-クロロ-2-フルオロアニリン (29. 1 g、0. 20 mol) に添加する。懸濁液を室温で 5 日間攪拌し、その後、EtOAc (200 ml) で希釈する。ヘキサン (2 l) の添加後、沈殿を濾過して除去する。濾液を濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂；ヘキサン/EtOAc 9 : 1 → 4 : 1) により表題化合物を得る。ES-MS : $[M-1]^+ = 270/272$ ；TLC (ヘキサン/EtOAc 4 : 1) : $R_f = 0.61$ ；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.38 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.46 (s, H₂N)。

【0447】

実施例 396 : 1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

表題化合物を、実施例 372 に記載の通りに、実施例 395 の化合物から合成する；ES-MS : $[M+1]^+ = 593/595$ ；HPLC : $Bt_{Ret} = 1.60$ 分；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.75 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.34 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.7–1.0 (m, 10H),

10

20

30

40

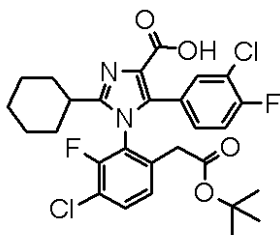
50

1.35 (s, 9H), 1.08 (t, 3H)。

【0448】

実施例397：1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化93】



10

1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル(実施例502; 7.25g、11mmol)、MeOH(70ml)、HOAc(10ml)およびPd/C(5% Engelhard 452; 0.7g)の混合物を、室温で25分間、常圧下で水素化する。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮する(RT; →HV)。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る; ES-MS: $[M+1]^+ = 565/567$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.41$ 分; $^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) δ 12.4 (s, HOOC), 7.75 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.7-1.0 (4m, 10H), 1.36 (s, Me_3C)。

20

【0449】

実施例405：{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-ヒドラジノカルボニル-イミダゾール-1-イル]-3-フルオロフェニル}-酢酸tert-ブチルエステル

DMF(21ml)中、実施例397の化合物(1.1g、1.95mmol)、NMM(537 μ l、4.88mmol)およびHATU(961mg、2.53mmol)の混合物を、室温で5分間攪拌する。次いで、1モルのTHF中、ヒドラジン溶液(4.67ml、4.67mmol)を添加する。室温で2時間後、溶液をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する; ES-MS: $[M+1]^+ = 579/581$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) δ 9.05 (s, HN), 7.76 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.35 (s, H_2N), 3.28 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.25-1.05 (m, 3H)。

30

【0450】

実施例410：4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

40

キシレン(20ml)中、中間体410.1(0.58g、1.3mmol)およびクロラニル(2, 3, 5, 6-テトラクロロ-1, 4-ベンゾチオン; 0.58g)の溶液を130 $^\circ\text{C}$ で攪拌する。2.5時間後、さらに0.29gのクロラニルを添加する。全体で6時間後、混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水および塩水で洗浄する。水層をEtOAcで2回再抽出する。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 440/442$; TLC(ヘキサン/EtOAc 4:1): $R_f = 0.26$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.42$ 分; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 回転異性体シグナル) δ 9.34 (s, HN), 7.50 (m, 1H), 7.31, 7.26 and 7.17 (3m, 8H), 7.04 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.85 and 3.76 (2s, H_3C)。

50

【0451】

中間体410. 1: 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

NMP (2 ml) 中、中間体410. 2 (0. 53 g、1. 53 mmol) および2-アミノマロン酸ジメチルエステル塩酸塩 (393 mg、2. 14 mmol) の混合物を、130℃で7時間攪拌する。次いで、さらに393 mgの2-アミノマロン酸ジメチルエステル塩酸塩を添加する。さらに393 mgの2-アミノマロン酸ジメチルエステル塩酸塩を添加するとき、混合物を150℃で3時間攪拌する。攪拌を150℃でさらに1時間継続する。混合物を室温まで冷却し、EtOAc (200 ml)、水 (100 ml) および飽和NaHCO₃ 溶液 (50 ml) で希釈する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。

10

【0452】

水 (5 ml) および飽和HCl水溶液 (5 ml) を残渣に添加し、混合物を100℃で3時間攪拌する。室温まで冷却後、それを水で希釈し、次いで、EtOAcで3回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸を得る (ES-MS: [M+1]⁺ = 428/430)。

20

【0453】

この粗酸をMeOH (25 ml) に溶解する。その後、Me₃SiCl (2. 5 ml) を添加し、溶液を50℃で1時間攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、残渣をEtOAcおよび水/飽和NaHCO₃ 溶液 2: 1で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 442/444; HPLC: B t R e t = 1. 34分。

【0454】

中間体410. 2: 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1-フェニルプロペノン

ベンゼン (10 ml) 中、中間体410. 3 (770 mg、3. 1 mmol)、新鮮に蒸留した3-クロロベンズアルデヒド (436 mg、3. 1 mmol)、ピペリジン (109 μl、1. 10 mmol) およびAcOH (186 μl、3. 25 mmol) の溶液を、還流条件下で4時間、水の分離装置で加熱する。次いで、5 mlのベンゼンを蒸留し、残渣の加熱を2時間継続する。混合物を室温まで冷却し、EtOAcおよび水で希釈する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗表題化合物おE/Z混合物として得る。¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ ppm -114. 9, -117. 2; ES-MS: [M+1]⁺ = 371/373; TLC (ヘキサン/EtOAc 19: 1): R_f = 0. 14/0. 20; HPLC: B t R e t = 1. 44分。

30

【0455】

中間体410. 3: 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン

Et₂O (12 ml) 中、3-クロロ-2-フルオロベンジルブロマイド (3. 27 g、14. 64 mmol) の溶液の数滴を、Et₂O (24 ml) 中、乾燥マグネシウム (382 mg、15. 7 mmol) に添加する。次いで、混合物を、反応を開始するために短時間加熱する。残りの3-クロロ-2-フルオロベンジルブロマイド溶液を滴下する。次いで、混合物を還流条件下で2時間加熱し、グリニャール溶液を得る。

40

【0456】

第二の容器中、THF (15 ml) 中、N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (2022 mg、12. 2 mmol) の溶液を、氷浴中で冷却する。上記のグリニャール溶液

50

を、0-10℃の温度で添加する。得られた懸濁液を、氷浴中で1時間攪拌する。次いで、30mlの2N HClを添加する。10分後、混合物をEt₂Oおよび水で希釈し、水層を分け、Et₂Oで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン/EtOAc 4:1)により、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 249/251; TLC (ヘキサン/EtOAc 9:1): R_f = 0.30; HPLC: B t_{R e t} = 1.22分。

【0457】

実施例427: 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸

ジオキサン(5ml)および0.1M LiOH水溶液(5.5ml)中、実施例410(64mg、0.145mmol)の溶液を、45℃で45時間攪拌する。濃縮および逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 426/428; HPLC: B t_{R e t} = 1.30分。

【0458】

実施例435: 1-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-メトリルピラゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン

DCM(2ml)中、中間体435.1-B(27mg、0.048mmol)の溶液を、氷浴中で冷却する。次いで、MeSO₃H(0.5ml)を添加し、溶液を氷浴中で30分間攪拌し、室温で45分間攪拌する。この溶液を、氷(30g)および飽和NaHCO₃溶液(30ml)の混合物に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。HPLC: B t_{R e t} = 1.49分; IR: 1745 cm⁻¹ (s); ¹H NMR (DMSO d₆; 回転異性体シグナル) δ 7.63 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.06 and 7.01 (2d, 1H), 5.45 (t, H_O), 4.98 (d, 2H), 2.24 (s, H₃C)。

【0459】

中間体435.1: 2-ベンジルオキシ-1-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メトリルピラゾール-1-イル]-エタノン A および 2-ベンジルオキシ-1-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-メトリルピラゾール-1-イル]-エタノン B

DCM(4ml)およびピリジン(2.5ml)中、中間体435.2(196mg、0.47mmol)の溶液を、氷浴中で冷却する。次いで、DCM(1ml)中、塩化ベンジルオキシアセチル(129mg、0.70mmol)の溶液を添加し、溶液を、氷浴中で1時間攪拌し、室温で16時間攪拌する。混合物をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/トルエン 19:1 → 1:1 → トルエン)により、Aを得て、次いでBを得る。; A: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 5.12 [s, H₂C-CO; NOE to H-C(2) トリル], 4.64 (s, H₂C); HPLC: B t_{R e t} = 1.60。 B: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 5.15 [s, H₂C-CO; NOE から H-C(2) 3-クロロ-4-フルオロフェニル], 4.62 (s, H₂C); HPLC: B t_{R e t} = 1.61。

【0460】

中間体435.2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-メトリル-1H-ピラゾール

脱ガス処理したジオキサン(13ml)を、中間体435.3(519mg、1.28mmol)、メトリルボロン酸(522mg、3.84mmol)、K₃PO₄(815mg、3.84mmol)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂([9546

10

20

30

40

50

4-05-4] ; 105 mg、0.128 mmol) に添加する。混合物を、マイクロ波オーブン中、160℃で40分間加熱する。次いで、それをEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 19:1→7:3)により表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 415/417$; TLC(ヘキサン/EtOAc 3:1): $R_f = 0.24$ 。

【0461】

中間体435. 3:3-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

アセトニトリル(100 ml)中、中間体435. 4(512 mg、1.57 mmol)およびNBS(559 mg、3.14 mmol)の溶液を、室温で攪拌する。3日目、6日目および8日目に、さらなるNBS(各559 mg)を添加する。10日後、 SiO_2 を該溶液に添加し、混合物を真空下で濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9:1→3:2)により表題化合物を得る。HPLC: $t_R = 1.31$ 分; TLC(ヘキサン/EtOAc 2:1): $R_f = 0.50$ 。

10

【0462】

中間体435. 4:5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

iプロパノール(20 ml)中、中間体435. 5(748 mg、1.83 mmol)およびヒドラジン水和物(134 μ l、2.75 mmol)の溶液を、室温で1時間および40℃で1時間攪拌する。濃縮およびコンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9:1→1:1)により表題化合物を得る。HPLC: $t_R = 1.25$ 分; TLC(ヘキサン/EtOAc 2:1): $R_f = 0.30$ 。

20

【0463】

中間体435. 5:2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ジメチルアミノプロペノン

DMF(5 ml)中、中間体435. 6(903 mg、3.0 mmol)の溶液に、ジメトキシメチル-ジメチル-アミン(503 μ l、3.6 mmol)を添加する。この混合物を、全体で2時間半の間、75℃まで加熱する。1時間加熱後、さらなるジメトキシメチル-ジメチル-アミン(250 μ l)を添加する。最後に、溶液をEtOAcおよび水で希釈し、水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 50:1→3:7)により表題化合物を得る。ES-ES-MS: $[M+1]^+ = 356/358$; HPLC: $t_R = 1.19/1.21$ 分。

30

【0464】

中間体435. 6:2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-エタノン

THF(23 ml)中、中間体435. 7(4.00 g、18.4 mmol)の溶液を、氷浴中で冷却する。次いで、臭化3-クロロ-2-フルオロベンジル-マグネシウム(50 ml Et₂O中、22.1 mmol; 中間体410. 3に記載の通りに製造)を、0-10℃で60分間滴下する。得られた懸濁液を、氷浴中で2時間半攪拌する。次いで、45 mlのHCl 2Nを添加する。10分後、混合物をEt₂Oおよび水で希釈し、水層を分け、Et₂Oで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。ヘキサンからの結晶化により表題化合物を得る。mp: 109-111℃; HPLC: $t_R = 1.32$ 分。

40

【0465】

中間体435. 7:3-クロロ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

DMF(30 ml)中、3-クロロ-4-フルオロ安息香酸(3.73 g、21.4 mmol)およびO, N-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(3.12 g、32 mmol)

50

o 1) を、氷浴中で冷却する。Et₃N (30 ml、215 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド ([68957-94-8] DMF 中、50%; 25 ml、42.8 mmol) を添加する。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc および水に注ぐ。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンピフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 49:1 → 1:1) により表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 218/220; TLC (ヘキサン/EtOAc 1:1): R_f = 0.50.

【0466】

実施例 436: 2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-4-メチル-オキサゾール

10

実施例 486 の化合物 (93 mg、0.21 mmol) を EtOH (2 mL) に溶解し、クロロアセトン (194 mg、2.1 mmol) で処理する。反応管を密封し、マイクロ波照射により 140 °C で 6 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水系後処理をする。残った生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH、勾配: 0-5% MeOH) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。ES-MS: [M+1] = 484.1. HPLC: A t_R = 5.56 分。

【0467】

実施例 437: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (2-オキソプロピル) アミド

20

実施例 436 の化合物の製造から副生成物として得られる。ES-MS: [M+1] = 502.7. HPLC: A t_R = 5.20 分。

【0468】

実施例 438: 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルアミン

実施例 439 の化合物 (99 mg、0.20 mmol) を、ジオキサン中、HCl の溶液 (4 M、3 ml) に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌する。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH、勾配 0-4% MeOH) により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS: M+ = 395.9; HPLC: A t_R = 4.56 分。

30

【0469】

実施例 439: [1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 37 の化合物 (100 mg、0.23 mmol) を、室温で、^tBuOH (3 ml) に溶解する。DPPA (102 μl、0.46 mmol) および TEA (66 μl、0.46 mmol) を添加し、反応混合物を還流温度で 3 時間攪拌する。それを環境温度まで冷却し、減圧下で濃縮する。残渣を EtOAc に溶解し、有機層を 5% クエン酸水溶液で、飽和 NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得る。ES-MS: M+ = 496.0; HPLC: A t_R = 5.34 分。

40

【0470】

実施例 440: N-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-アセトアミド

実施例 438 の化合物 (29 mg、0.073 mmol) を、室温で、DCM (2 ml) に溶解する。TEA (20 μl、0.15 mmol) および塩化アセチル (16 μl、0.080 mmol) を添加し、反応混合物を環境温度で 20 分攪拌する。全ての揮発性

50

物質を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶解する。有機層を塩水およびH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/MeOH、勾配0-3% MeOH）により精製して、表題化合物を黄色泡状物として得る。ES-MS：M+=437.9；HPLC：A t_{R e t}=4.60分。

【0471】

実施例441：[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-イル]メタノール

実施例106の化合物(74mg、0.11mmol)を、THF(2ml)に溶解し、5℃に冷却する。LAH(THF中、2M溶液；110μl、0.22mmol)を滴下する。添加後、反応混合物を5℃で5分間攪拌し、次いで室温で30分間攪拌する。それをEtOAcで希釈し、有機層を塩水(2x)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物を、MPLC(RP18、70ml/分；TFA/水(0.1/100、v/v)/TFA/アセトニトリル(0.1/100、v/v)、勾配：2%ないし60%アセトニトリルの線形勾配で15分、次いで5分の60%アセトニトリル)により精製して、表題化合物を白色固体として得る。ES-MS：M+=414.9；HPLC：A t_{R e t}=4.20分。

【0472】

実施例443：5-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-イル]-アセトニトリル

中間体443.1(290mg、0.64mmol)をアセトニトリル(8ml)に溶解し、室温で、テトラブチルアンモニウムシアニド(572mg、2.1mmol)で処理する。次いで、反応混合物を40℃で30分間攪拌し、再び室温まで冷却し、EtOAcで希釈する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/MeOH、勾配0-5% MeOH）により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M+=405.8(M+-Cl)；HPLC：A t_{R e t}=5.29分。

【0473】

中間体443.1：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-クロロメチル-2-フェニル-1-H-イミダゾール

実施例442からの生成物(280mg、0.64mmol)をTHF(4ml)に溶解し、室温で、塩化チオニル(236μL、3.2mmol)で処理する。室温で1時間攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残った粗生成物を高真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M+=416.6(M+-Cl)；HPLC：A t_{R e t}=5.47分。

【0474】

実施例444：5-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-イルメチル]-2-H-テトラゾール

アジ化ナトリウム(202mg、3.1mmol)をトルエン(0.5ml)に懸濁し、0℃に冷却する。塩かジエチルアルミニウム(1.7ml、3.1mmol；トルエン中、1.8M溶液)を滴下し、次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌する。その後、得られた懸濁液を、トルエン(0.5ml)中、実施例443の化合物(105mg、0.23mmol)の溶液に室温で添加し、攪拌を12時間継続する。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、クエン酸(5%水溶液)、H₂Oおよび塩水で洗浄する。それをNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をMPLC(RP18、H₂O/アセトニトリル/0.1% TFA、勾配2-80%アセトニトリル)により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M+=451.0(M+-Cl)；HPLC：A t_{R e t}=4.59分。

【0475】

実施例447：[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-イル]-酢酸

実施例446の化合物(83mg、0.18mmol)を、ジオキサン中、HClの4M溶液(4ml)に溶解し、40℃で2時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残った粗物質をMPLC(RP18、H₂O/アセトニトリル/0.1% TFA、勾配2-70%アセトニトリル)により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M⁺=469.9(M⁺-Cl)；HPLC：A t_{R e t}=3.93分。

【0476】

実施例448：1-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メトリル-ピラゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン

DCM(2ml)中、中間体435.1-A(20mg、0.036mmol)の溶液を、実施例435に記載の通りに脱ベンジル化して表題化合物を得る。HPLC：B t_{R e t}=1.48分；TLC(ヘキサン/EtOAc 3:1)：R_f=0.34。

【0477】

実施例449：1-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-2-フェニル-1-H-イミダゾールカルボン酸

実施例391の化合物(50mg、0.11mmol)をアセトニトリル(3ml)に溶解し、室温で1.5時間、ヨウ化トリメチルシラン(62ml、0.44mmol)で処理する。次いで、反応混合物をMeOHに溶解し、濃縮する。残った物質をEtOAcに溶解し、H₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ、再び濃縮する。残った粗生成物をDCMで粉末化し、濾過し、高真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイト色固体として得る。ES-MS：M⁺=423.9；HPLC：A t_{R e t}=3.71分。

【0478】

実施例450：5-クロロ-3-[5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

表題化合物を、実施例449の化合物の製造と同様に、実施例394の化合物の脱メチル化により合成する；ES-MS：M⁺=451.9；HPLC：A t_{R e t}=2.03分。

【0479】

実施例451：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-スルホン酸アミド

実施例405の化合物(104mg、0.27mmol)をクロロスルホン酸(0.3ml)に溶解し、60℃で1.5時間攪拌する。次いで、反応混合物を再び室温まで冷却し、塩化チオニル(20μL、0.27mmol)を添加する。次いで、反応混合物を、密封管中、60℃で45分間攪拌する。それを室温まで冷却し、DCMと塩水の間に分配させる。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過する。ジオキサン中、NH₃(0.5M；22ml)の溶液を該濾液に添加し、攪拌を48時間継続する。反応混合物をH₂Oに注ぎ、水層をDCMで繰り返し抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂；ヘキサン/EtOAc；勾配0-6% EtOAc)により精製する。ES-MS：M⁺=461.9；HPLC：A t_{R e t}=3.73。

【0480】

実施例452：1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-スルホン酸(2-メトキシエチル)-アミド

中間体452.1(122mg、0.25mmol)を、室温で、THF(5ml)に

10

20

30

40

50

溶解し、室温で、2-メトキシエチルアミン（44 ml、0.51 mmol）で処理する。反応混合物を20分間攪拌し、EtOAcで希釈し、有機層をクエン酸水溶液（5% w t）で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残った粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；DCM/MeOH；勾配0-5% MeOH）により精製する。ES-MS：M⁺=521.9；HPLC：A t_{R e t}=4.16

【0481】

中間体452.1：1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-（3-クロロフェニル）-2-フェニル-1-H-イミダゾール-4-スルホンクロライド

実施例405の化合物（310 mg、0.8 mmol）をクロロスルホン酸（1 ml）に溶解し、60℃で1.5時間攪拌する。次いで、反応混合物を再び室温まで冷却し、塩化チオニル（66 μL、0.9 mmol）を添加する。次いで、反応混合物を、密封管中、60℃で45分間攪拌する。それを室温まで冷却し、DCMと塩水の間に分配させる。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得て、それを次工程に直接用いる。ES-MS：M⁺=482.7；HPLC：A t_{R e t}=5.09.

【0482】

実施例454：1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-フェニル-4-（1H-ピロール-2-イル）-1-H-イミダゾール

中間体454.1（100 mg、0.21 mmol）をジオキサン（5 ml）に溶解する。1-N-Boc-ピロール-2-ボロン酸（57 mg、0.27 mmol）、Pd（PPh₃）₄（24 mg、0.02 mmol）、K₃PO₄（177 mg、0.83 mmol）および水（2 ml）を、室温で、この溶液に添加する。次いで、反応混合物を、密封管中、100℃で1時間攪拌する。それを再び室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残りの粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/MeOH、勾配0-5% MeOH）により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M⁺=465.9；HPLC：A t_{R e t}=5.21分。

【0483】

中間体454.1：4-ブロモ-1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-フェニル-1H-イミダゾール

実施例404の化合物（215 mg、0.53 mmol）をアセトニトリル（5 ml）に溶解し、室温で、NBSで処理する。次いで、反応混合物を40℃で2時間攪拌する。それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈する。有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残りの粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/MeOH、勾配0-2% MeOH）により精製して、表題化合物を黄色固体として得る。ES-MS：M⁺=482.5；HPLC：A t_{R e t}=5.99分。

【0484】

実施例457：{2-[4-カルバモイル-5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-シクロヘキシル-イミダゾール-1-イル]-4-クロロフェニル}-酢酸

ジオキサン中、2N HCl（2 ml）中、実施例456の化合物（30 mg、0.055 mmol）の溶液を、45℃で3日間攪拌する。凍結乾燥させて、表題化合物を得る。ES-MS：[M+1]⁺=490/492；HPLC：B t_{R e t}=1.14分。

【0485】

実施例460および461：{4-クロロ-2-[5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-シクロヘキシル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-酢酸 t e r t -ブチルエステル A および {4-クロロ-2-[5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-シクロヘキシル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-酢酸 B

トルエン（0.1 ml）中、NaN₃（74.4 mg、1.145 mmol）の懸濁液を、氷浴中で冷却する。次いで、Et₂AlCl（トルエン中、1.8 M；0.636 m

10

20

30

40

50

1、1.145 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を再び0℃まで冷却し、トルエン(0.5 ml)中、実施例459の化合物(47 mg、0.088 mmol) を添加する。混合物を室温で17時間攪拌し、次いで5%クエン酸およびEtOAcに注ぐ。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、Bを得て、次いでAを得る。A: ES-MS: [M+1]⁺ = 571/573; HPLC: $t_{R_{e_t}}$ = 1.50分。B: ES-MS: [M+1]⁺ = 515/517; HPLC: $t_{R_{e_t}}$ = 1.20分。

【0486】

実施例462: 2-{4-クロロ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-フェニル}-N-(4-メトキシベンジル)-アセトアミド

DMF(1 ml)に溶解した実施例461(50 mg、0.087 mmol)、4-メトキシベンジルアミン(16 μl、123 μmol)、Et₃N(0.16 ml、1.15 mmol)、DMAP(4.6 mg、38 μmol)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド([DMF中、50%; 85 μl、145 μmol)を、実施例375に記載の通りに表題化合物に変換させる。ES-MS: [M+1]⁺ = 634/636; HPLC: $t_{R_{e_t}}$ = 1.33分。

【0487】

実施例463: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-メトリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルAおよび副生成物としての5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-2-メトリル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

脱気したジオキサンおよびH₂Oの2:1混合物(2.1 ml)中、2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(0.093 mmol)の混合物に、K₃PO₄(113 mg、0.532 mmol)、メトリル-ボロン酸(15.2 mg、0.112 mmol)およびPd(PPh₃)₄(15 mg、0.013 mmol)を添加する。混合物を85℃で0.5時間攪拌し、室温まで冷却し、EtOAcおよび水で希釈する。水層を分け、EtOAcで2回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより、AのTFA塩を得て、次いで、Bを得る。A: ES-MS: [M+1]⁺ = 470/472; HPLC: $t_{R_{e_t}}$ = 1.37分。B: ES-MS: [M+1]⁺ = 514/516; HPLC: $t_{R_{e_t}}$ = 1.45分。

【0488】

中間体463.1: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルAおよび2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステルB

トルエン(8.9 ml)中、中間体463.2(185 mg、0.467 mmol)の懸濁液に、OPBr₃(268 mg、0.934 mmol)を添加する。110℃で20時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃と水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 99:1→7:3)により、AおよびBの約1:4混合物を得る。A: ES-MS: [M+1]⁺ = 458/460。B: ES-MS: [M+1]⁺ = 502/504/506。

10

20

30

40

50

【0489】

中間体463. 2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

中間体463. 3 (448 mg、1.082 mmol) を、密封管中、ポリリン酸 (CAS: 8017-16-1; 1.9 g) および 1, 2-ジクロロエタン (6.4 ml) に添加する。混合物を 100 °C で 8 時間半加熱する。室温まで冷却後、それを飽和 NaHCO₃、水および EtOAc で希釈する。水層を EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc 99:1 → 1:4) により表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 396/398; HPLC: B t_R e_t = 1.15 分。

10

【0490】

中間体463. 3: 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[3-(4-クロロピリジン-2-イル)-ウレイド]-3-オキソプロピオン酸エチルエステル

溶媒混合物: 1, 2-ジクロロエタンおよびジオキサンの 1:1 混合物を、排気を繰り返して脱気し、N₂ でフラッシュする。中間体463. 4 (400 mg、2.33 mmol) をこの溶媒混合物 24 ml に懸濁し、Rh₂Oct₄ ([CAS: 73482-96-9]; 46 mg、0.059 mmol) を添加し、懸濁液を 80 °C まで加熱する。36 ml の溶媒混合物中、中間体7. 4 (1893 mg、6.99 mmol) の溶液を、3 時間かけて添加する。1 時間、および 80 °C で 2 時間後、それぞれ 46 mg の Rh₂Oct₄ を 2 回に分けて添加する。全体で 3 時間半後、得られた溶液を室温まで冷却し、次いで EtOAc および水/飽和 NaHCO₃ 4:1 で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 414/416; HPLC: B t_R e_t = 1.23 分。

20

【0491】

中間体463. 4: (4-クロロピリジン-2-イル)-ウレア

ジオキサン (54 ml) 中、Pd(OAc)₂ (144 mg; 0.64 mmol) およびキサントホス ([CAS: 161265-03-8]; 752 mg、1.30 mmol) の混合物を、排気を繰り返して脱気し、N₂ でフラッシュする。次いで、2, 4-ジクロロピリジン (3.22 g、21.8 mmol)、ウレア (2.619 g、43.6 mmol)、NaO^tBu (3.02 g、31.4 mmol) および脱気した H₂O (560 μl、31 mmol) を添加する。混合物を 100 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却する。濾過し、コンビフラッシュクロマトグラフィー [(DCM → DCM/MeOH 1:1 (難水溶性))] または逆相クロマトグラフィーにより、表題化合物を得る。ES-MS: [M+1]⁺ = 172/174.

30

【0492】

実施例464: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-イソキサゾール

40

中間体454. 1 (100 mg、0.21 mmol) をトルエン (5 ml) および水 (2.5 mL) に溶解する。ボロン酸イソキサゾール (81 mg、0.42 mmol)、K₃PO₄ (133 mg、0.63 mmol) および Pd(PPh₃)₄ を添加し、反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌する。それを室温まで冷却し、水系後処理する。残った粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン/EtOAc、勾配: 0-40% EtOAc) により精製する。ES-MS: [M+1]⁺ = 469. 8. HPLC: A t_R e_t = 5.43 分。

【0493】

実施例466: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-5-メ

50

チルー [1, 2, 4] オキサジアゾール

表題化合物を、実施例 7 に記載の通り、鈴木カップリングにより中間体 466. 1 およびフェニルボロン酸から製造する。ES-MS: $[M+1] = 484$. 7. HPLC: $t_{Ret} = 5.44$ 分。

【0494】

中間体 466. 1: 3-[2-ブromo-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-5-メチルー [1, 2, 4] オキサジアゾール

表題化合物を、中間体 6. 1 に記載の方法と同様に中間体 466. 2 から製造する。ES-MS: $[M+1] = 488$. 7. HPLC: $t_{Ret} = 5.28$ 分。

【0495】

中間体 466. 2: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-5-メチルー [1, 2, 4] オキサジアゾール

ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (5.9 ml、40.5 mmol) を、中間体 466. 3 (0.85 g、1.6 mmol) に添加し、120℃まで2時間加熱する。反応物を室温まで冷却し、全ての揮発性物質を蒸発させる。残りの粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH、勾配: 0-10% MeOH) により精製して、表題化合物を白色粉末として得る。ES-MS: $[M+1] = 408$. 9. HPLC: $t_{Ret} = 4.85$ 分。

【0496】

中間体 466. 3: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (327 mg、4.7 mmol) を、THF (5 ml) 中、中間体 227. 3 (750 mg、2.1 mmol) および Et₃N (0.98 ml、7.1 mmol) の溶液に添加し、60℃で16時間攪拌する。反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過する (沈殿: Et₃N·HCl)。減圧下で揮発性物質の除去後、粗物質を直接次工程に用いる。ES-MS: $[M+1] = 383$. 9. HPLC: $t_{Ret} = 3.76$ 分。

【0497】

実施例 467: {2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシルイミダゾール-1-イル]-4-クロロ-3-フルオロフェニル}-酢酸 tert-ブチルエステル

ジオキサン (25 ml) および水 (12.5 ml) 中、実施例 405 の化合物 (1.1 g、1.90 mmol) および NaHCO₃ (184 mg、2.19 mmol) の混合物を、室温で5分間攪拌する。次いで、BrCN (222 mg、2.095 mmol) を添加する。室温で6時間後、懸濁液を EtOAc および水で希釈し、水層を分け、EtOAc で2回抽出する。有機層を H₂O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン/EtOAc 99:1 → EtOAc) により表題化合物を得る。; ES-MS: $[M+1]^+ = 604/606$; ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.78 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, H₂N), 3.35 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.75-1.55, 1.43 and 1.3-1.0 (3m, 10H), 1.34 (s, 9H)。

【0498】

実施例 468: {2-[4-(5-アミノ-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(シクロヘキシル)-イミダゾール-1-イル]-3-フルオロ-4-クロロフェニル}-酢酸

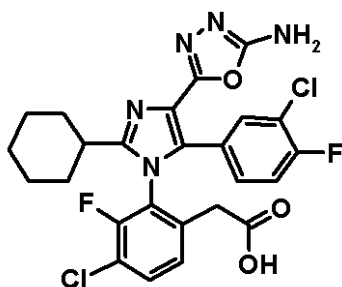
10

20

30

40

【化 9 4】



10

実施例 467 の化合物 (720 mg、1.19 mmol) を、室温でジオキサン (22 ml) に溶解し、ジオキサン中、HCl の 4 M 溶液 (22 ml) で処理する。反応混合物を、室温で 40 時間攪拌する。得られた沈殿を濾過し、ジオキサンおよび Et₂O で洗浄して、表題化合物を得る；ES-MS: [M+1]⁺ = 548/550；HPLC: B t_{Ret} = 1.11 分；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.77 (t, 1H), 7.67 (sb, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.8–1.0 (4m, 10H).

【0499】

実施例 469: 2- {2- [4- (5-アミノ- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2-シクロヘキシルイミダゾール-1-イル] -4-クロロ-3-フルオロフェニル} -N-メチルアセトアミド

20

DMF (1 ml) に溶解した実施例 468 の化合物 (54.8 mg、0.100 mmol) の混合物に、メチルアミン塩酸塩 (20.3 mg、0.30 mmol)、Et₃N (181 μl、1.3 mmol)、DMAP (5.3 mg、0.043 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド ([68957-94-8] DMF 中、50%；117 μl、0.20 mmol) を添加する。溶液を室温で 5 時間攪拌し、次いで、EtOAc および水に注ぐ。水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る；ES-MS: [M+1]⁺ = 561/563；¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.91 (q, HN), 7.74 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.13 (s, H₂N), 3.15 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.51 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.8–1.55, 1.39 and 1.25–1.0 (3m, 10H).

30

【0500】

実施例 476: 2- {4-クロロ-2- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2-シクロヘキシル-4- (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) -イミダゾール-1-イル] -フェニル} -1-ピペリジン-1-イルエタノン

DMF (0.31 ml) に溶解した実施例 475 の化合物 (15.9 mg、0.030 mmol) に、ピペリジン (3.2 μl、0.033 mmol)、Et₃N (46 μl、0.33 mmol)、DMAP (1.7 mg、0.014 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド ([68957-94-8] DMF 中、50%；37 μl、0.064 mmol) を添加する。溶液を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで実施例 469 に記載の通りに後処理する；ES-MS: [M+1]⁺ = 596/598；HPLC: B t_{Ret} = 1.35 分。

40

【0501】

実施例 478: {4-クロロ-2- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2-シクロヘキシル] -4-ヒドラジノカルボニルイミダゾール-1-イル] -フェニル} -酢酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、実施例 405 に記載の方法に従い、実施例 455 から製造する。ES-

50

MS: $[M+1] = 563.1$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.25$ 分。

【0502】

実施例 479: $\{2-[4-(5\text{-アミノ}-[1,3,4]\text{-オキサジアゾール}-2\text{-イル})-5-(3\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-2-(シクロヘキシル)-イミダゾール}-1\text{-イル}\}-4\text{-クロロフェニル}\}$ -酢酸 *tert*-ブチルエステル

表題化合物を、実施例 467 に記載の方法に従い、実施例 478 から製造する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; DCM/MeOH; 0-10% MeOH) により精製する。ES-MS: $[M+1] = 588.1$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.55$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.44 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 5.21 (bs, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.31-1.10 (m, 4H).

10

【0503】

実施例 480: $\{2-[4-(5\text{-アミノ}-[1,3,4]\text{-オキサジアゾール}-2\text{-イル})-5-(3\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-2-(シクロヘキシル)-イミダゾール}-1\text{-イル}\}-4\text{-クロロフェニル}\}$ 酢酸

実施例 479 の化合物 (700 mg、1.19 mmol) を、室温で、ジオキサン (12 mL) に溶解し、ジオキサン中、HCl の 4 M 溶液 (12 mL) で処理する。反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。揮発性物質を減圧下で除去し、残った生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; DCM/MeOH; 0-10% MeOH) により精製する。HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.57$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.46 (dd, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.58 (m, 7H), 1.35-1.04 (m, 3H).

20

【0504】

実施例 482: $2-\{2-[4-(5\text{-アミノ}-[1,3,4]\text{-オキサジアゾール}-2\text{-イル})-5-(3\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-シクロヘキシル}-イミダゾール}-1\text{-イル}\}-4\text{-クロロフェニル}\}-N\text{-メチルアセトアミド}$

DMF (0.72 mL) に溶解した実施例 480 の化合物 (39.2 mg、0.074 mmol) に、メチルアミン塩酸塩 (15 mg、0.223 mmol)、 Et_3N (135 μL 、0.967 mmol)、DMA P (4 mg、0.032 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド ($[68957-94-8]$ DMF 中、50%; 87 μL 、0.149 mmol) を添加する。混合物を実施例 469 に記載の通りに攪拌する; ES-MS: $[M+1]^+ = 543/545$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.07$ 分; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (m, HN), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.09 (s, H_2N), 3.3 (H_3C), 2.99 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.73-1.55, 1.41, 1.17 and 1.06 (4m, 9H).

30

【0505】

実施例 500: $N-\{3-[5-(3\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-1-(3\text{-クロロ}-2\text{-フルオロフェニル})-5\text{-メチル}-[1,2,4]\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-1\text{H}-イミダゾール}-2\text{-イル}\}-フェニル\}$ -アセトアミド

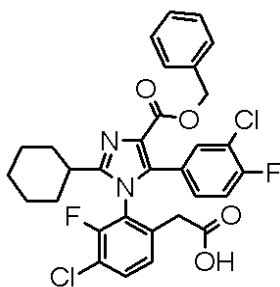
表題化合物を、実施例 7 に記載の通りに、鈴木カップリングにより中間体 466.1 および 3-アセトアミド-フェニルボロン酸から製造する。ES-MS: $[M+1] = 541.8$. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.59$ 分。

40

【0506】

実施例 501: $1-(6\text{-カルボキシメチル}-3\text{-クロロ}-2\text{-フルオロフェニル})-5-(3\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-シクロヘキシル}-1\text{H}-イミダゾール}-4\text{-カルボン酸ベンジルエステル}$

【化 9 5】



10

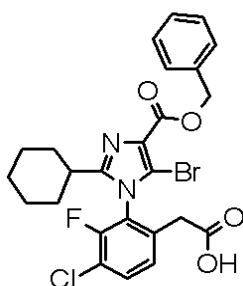
表題化合物を、実施例 518 に記載の通りに、100℃で4時間半かけて、中間体 501.1 と 3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸の鈴木カップリング反応により合成する。；ES-MS: $[M+1]^+ = 599/601$ ；HPLC: $Bt_{Ret} = 1.42$ 分； ^1H NMR (DMSO d_6) δ 12.7 (sb, H_{OO}C), 7.72 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 7.12 (m 1H), 5.12 and 5.09 (2d, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.6 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.12 (m, 3H)。

【0507】

中間体 501.1: 5-ブロモ-1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

20

【化 9 6】



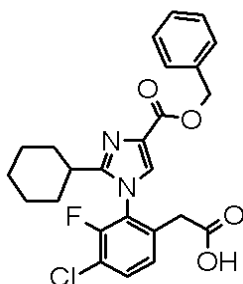
30

表題化合物を、中間体 6.1 の製造と同様に、中間体 501.2 の臭素化により合成する；ES-MS: $[M+1]^+ = 549/551$ ；HPLC: $Bt_{Ret} = 1.36$ 分。

【0508】

中間体 501.2: 1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化 9 7】



40

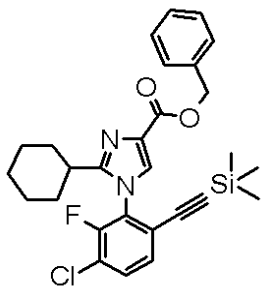
中間体 371.2 の製造と同様に、中間体 501.3 のヒドロホウ素化および酸化後処理し、カラムクロマトグラフィー [ヘキサン/EtOAc 7:3→ヘキサン/(EtOAc+1%HOAc) 7:3→1:19] により精製して、表題化合物を得る；ES-MS: $[M+1]^+ = 471/473$ ；HPLC: $Bt_{Ret} = 1.24$ 分。

【0509】

50

中間体 501.3 : 1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化98】



10

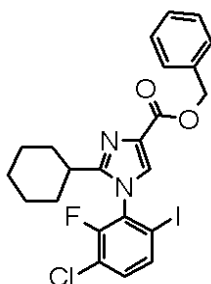
中間体 501.4 (22.4 g、41.7 mmol) の Et_3N 溶液 (434 ml) を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (721 mg、3.21 mmol)、 CuI (238 mg、1.25 mmol)、 PPh_3 (1.64 g、6.26 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (15.6 ml、113 mmol) を添加する。室温で 20 時間攪拌後、懸濁液を中間体 395.3 に記載の通りに後処理する； ES-MS : $[\text{M}+1]^+ = 509/511$ ； HPLC : $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.59$ 分； $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.8–1.4 (m, 7H), 1.25–1.0 (m, 3H), 0.01 (s, 9H).

20

【0510】

中間体 501.4 : 1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化99】



30

1-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (中間体 395.4 ; 20 g、41.7 mmol) をトルエン (400 ml) に溶解する。次いで、ベンジルアルコール (86 ml、833 mmol) およびチタン (IV)-イソプロポキシド (19.6 ml、66 mmol) を添加する。混合物を 5 時間加熱する。トルエンを、Vigreux カラムにより蒸留して一部除去する。残渣を室温まで冷却し、2N HCl 水溶液および EtOAc で希釈する。水層を分け、 EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。クーゲルロール蒸留 (200 °C、HV) およびヘキサンからの結晶化により、表題化合物を得る； ES-MS : $[\text{M}+1]^+ = 539/541$ ； HPLC : $\text{Bt}_{\text{Ret}} = 1.45$ 分； $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 5.30 および 5.27 (2d, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.8–1.5 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.15 (m, 3H)。

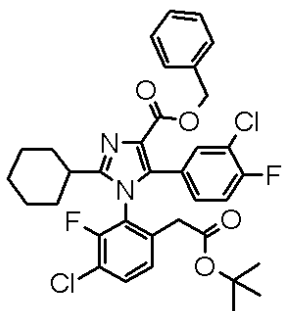
40

【0511】

実施例 502 : 1-(6-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-クロロ-2-フル

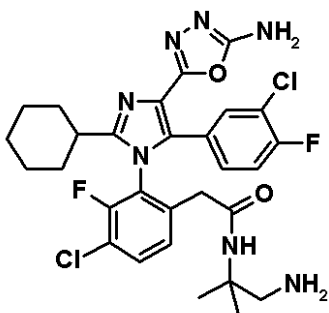
50

10



20

【化 1 0 1】

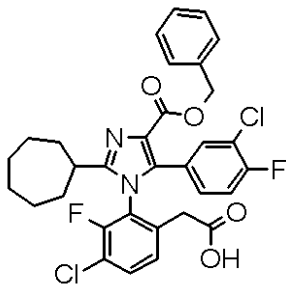


30

40

実施例 518: 1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化 1 0 2】



10

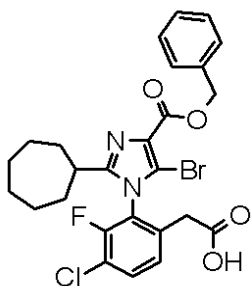
中間体 518.1 (4.56 g、8.09 mmol)、脱気したジオキサン (67 ml)、脱気した H_2O (33 ml)、 K_3PO_4 (6.7 g、31.5 mmol)、3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸 (2.5 g、14.3 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (925 mg、0.80 mmol) の混合物を、 $100^\circ C$ で 3 時間半撹拌する。混合物を環境温度まで冷却後、それを EtOAc、水およびクエン酸で希釈し、水層を分け、EtOAc で 2 回抽出する。有機層を H_2O および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮する。コンビフラッシュクロマトグラフィー [ヘキサン / EtOAc 9 : 1 $\rightarrow$ ヘキサン / (EtOAc + 1% HOAc) 9 : 1 $\rightarrow$ (EtOAc + 1% HOAc)] により、表題化合物を得る。ES-MS: $[M+1]^+ = 613 / 615$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.45$ 分; ^1H NMR (DMSO d_6) δ 12.8 (sb, H₂O), 7.74 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (m, 3H), 5.14 および 5.10 (2d, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.91, 1.80, 1.63, 1.46, 1.33 and 1.12 (5m, 12H)。

20

【0514】

中間体 518.1 : 5-ブロモ-1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化 1 0 3】



30

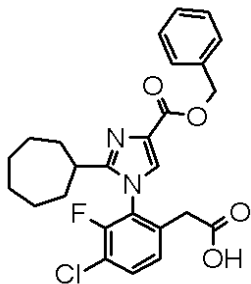
表題化合物を、中間体 6.1 の製造と同様に、中間体 518.2 の臭素化により合成する; ES-MS: $[M+1]^+ = 563 / 565$; HPLC: $Bt_{Ret} = 1.40$ 分。

【0515】

中間体 518.2 : 1-(6-カルボキシメチル-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

40

【化 1 0 4】



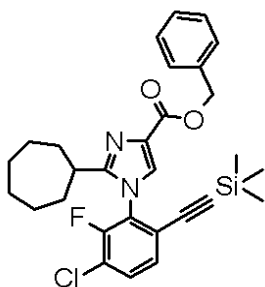
10

中間体 371.2 の製造と同様に、中間体 518.3 のヒドロホウ素化および酸化後処理をし、カラムクロマトグラフィー [ヘキサン / EtOAc 7 : 3 → ヘキサン / (EtOAc + 1% HOAc) 3 : 2 → 1 : 19] により、表題化合物を得る；ES-MS : $[M+1]^+ = 485 / 487$ ；HPLC : $Bt_{Ret} = 1.28$ 分。

【0516】

中間体 518.3 : 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-6-トリメチルシリルエチニルフェニル) - 2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

【化 1 0 5】



20

中間体 518.4 (7.1 g、12.8 mmol) の Et_3N 溶液 (134 ml) を、排気を繰り返して脱気し、 N_2 でフラッシュする。次いで、 $Pd(OAc)_2$ (222 mg、0.99 mmol)、 CuI (74 mg、0.385 mmol)、 PPh_3 (505 mg、1.927 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (4.9 ml、34.7 mmol) を添加する。室温で 22 時間攪拌後、懸濁液を中間体 395.3 に記載の通りに後処理する；ES-MS : $[M+1]^+ = 523 / 525$ ；HPLC : $Bt_{Ret} = 1.64$ 分； ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.78, 1.63, 1.45 and 1.23 (4m, 12H), -0.01 (s, 9H)。

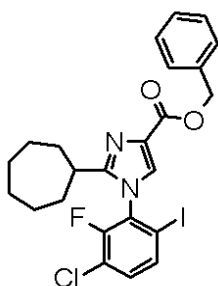
30

【0517】

中間体 518.4 : 1 - (3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル) - 2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンジルエステル

40

【化 1 0 6】



50

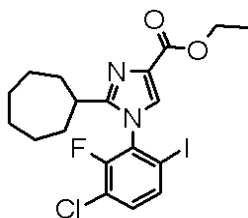
トルエン（141 ml）中、中間体 518.5（7.2 g、14.7 mmol）の溶液、ベンジルアルコール（30.2 ml、293 mmol）およびチタン（IV）-イソプロポキシド（6.91 ml、23.3 mmol）を、沸騰温度まで加熱する。4時間の間に、トルエンをVigreux カラムにより一部蒸留により除去する。残渣を、中間体 501.4に記載の通りに後処理し、表題化合物を得る；ES-MS： $[M+1]^+ = 553/555$ ；HPLC： $Bt_{Ret} = 1.49$ 分； ^1H NMR (DMSO d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.4–7.3 (m, 3H), 5.28 および 5.25 (2d, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.75–1.55 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.30 (m, 1H), 1.19 (m, 1H)。

【0518】

10

中間体 518.5：1-（3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル）-2-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化107】



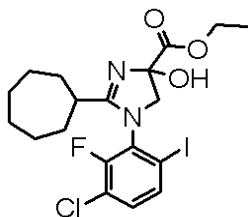
20

表題化合物を、中間体 6.2の製造と同様に、中間体 518.6の脱水により合成する；ES-MS： $[M+1]^+ = 491/493$ ；HPLC： $Bt_{Ret} = 1.38$ 分。

【0519】

中間体 518.6：rac. 1-（3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル）-2-シクロヘプチル-4-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化108】



30

表題化合物を、中間体 6.3の製造と同様に、ピルビン酸エチルプロモおよび中間体 518.7の反応により合成する；ES-MS： $[M+1]^+ = 509/511$ 。

【0520】

中間体 518.7：N-（3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル）-シクロヘプタンカルボキシアミジン

【化109】



40

中間体 395.6に記載の通り、シクロヘプチルカルボニトリルへの中間体 395.7の付加による反応混合物を、MeOH/DCM 1：2の混合物中に注ぎ、室温で1時間攪拌する。次いで、SiO₂を添加し、混合物を濃縮し、得られた粉末をクロマトグラフィーカラム（SiO₂）に付す。（CH₂Cl₂/ヘキサン 1：1）/MeOH 99：50

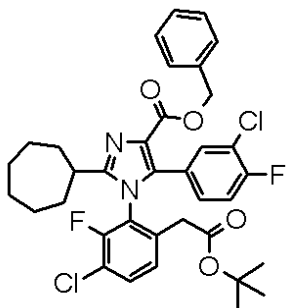
50

1 → 19 : 1 で溶出して、表題化合物を得る ; E S - M S : $[M + 1]^+ = 395 / 397$; H P L C : $B t_{R e t} = 0.94$ 。

【0521】

実施例 519 : 1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルメチル - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘプチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ベンジルエステル

【化110】



10

D C M (23 ml) 中、実施例 518 の化合物 (2.98 g、4.86 mmol) に、シクロヘキサン (18 ml) 中、2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸 t e r t - ブチルエステル (3.5 ml、19.4 mmol) の溶液を添加し、次いで、 $B F_3 \cdot E t_2 O$ (98 μ l、0.78 mmol) を添加する。室温で 28 時間後、反応混合物を実施例 372 に記載の通り後処理する。E S - M S : $[M + 1]^+ = 669 / 671$; H P L C : $B t_{R e t} = 1.68$ 分 ; ^1H NMR (DMSO d_6) δ 7.76 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (m, 3H), 5.14 and 5.10 (2d, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.7-1.1 (4m, 10H), 1.36 (s, Me_3C)。

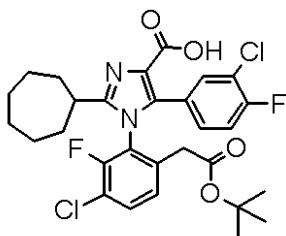
20

【0522】

実施例 520 : 1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルメチル - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘプチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

30

【化111】



1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルメチル - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロヘプチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ベンジルエステル (1.0 g、1.49 mmol)、T H F (127 ml)、1, 2 - ジクロロベンゼン (127 μ l) および P d / C (5% Engelhardt 4522; 127 mg) の混合物を、室温で 30 分間、常圧下で水素化する。触媒を濾去し、濾液を濃縮する。逆相クロマトグラフィーにより表題化合物を得る ; E S - M S : $[M + 1]^+ = 579 / 581$; ^1H NMR (DMSO d_6) δ 12.4 (s, $HOOC$), 7.76 (t, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.7-1.1 (4m, 10H), 1.37 (s, Me_3C)。

40

【0523】

表 2 - 本発明の代表的化合物の M d m 2 および M d m 4 阻害活性

50

【表 4】

実施例	p53-Hdm2阻害のIC ₅₀ (μ M) 蛍光偏光アッセイ	p53-Hdm2阻害のIC ₅₀ (μ M) (TR-FRET)アッセイ	p53-Hdm4阻害のIC ₅₀ (μ M) (TR-FRET)アッセイ
1	2.24		
2	0.35		
4	0.96		
5	0.097		
13	3.27		
14	2.33		
17		0.0016	7.3
18		0.0074	39.5
19		0.0026	10.0
20	12.7		
21	13.5		
25		0.060	62.6
28	52.0		
30		0.048	65.4
31		0.032	49.7
47	3.57		
48	0.048		
50	0.85		
52	0.96		
53	0.82		
54	0.28		
66	0.20		
68	3.07		
69	0.16		
93	1.74		

10

20

30

【表 5】

110	36.0		
111	2.79		
112	14.8		
113	21.7		
122	28.5		
123	56.26		
137	0.33		
138	3.00		
156	0.119		
182	1.80		
184	0.64		
193	0.45		
195		0.025	49.1
197	0.085		
202	0.32		
212		0.0051	47.0
214	0.096		
218	0.122		
226		0.0027	71.26
237	1.33		
241	0.45		
246	6.33		
248		1.229	52.8

10

20

30

【表 6】

252		0.056	56.77
254		0.0115	48.3
257	0.164		
259		0.0038	28.44
263	0.160		
266		0.015	56.29
268		0.0073	20.32
306		0.0067	31.45
334		0.0033	69.70
344		0.0089	27.2
356	0.67		
362		0.091	56.9
364	0.15		
387	0.32		
397		0.0015	24.11
409	0.15		
413	0.098		
415	0.56		
423	0.17		
425		0.012	33.96
472		0.0031	31.6
479		0.005	39
482		0.003	25
483		0.002	22
491	0.26		
497		0.008	44.98
501		0.062	14.7
502		1.080	
503		0.007	50
504		0.005	49
505		0.002	22
506		0.007	21
507		0.003	14

10

20

30

【表 7】

508		0.002	12
509		0.003	21
510		0.009	18
511		0.002	45
512		0.007	36
513		0.002	29
514		0.020	
515		0.006	41
516		0.004	
517		0.005	41
518		0.081	12
520		0.001	14

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/062300				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D207/34	C07D231/14	C07D233/64	C07D233/84
	C07D233/90	A61K31/402	A61K31/415	A61K31/4164
	C07D401/04	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/04
				C07D233/88
				A61K31/4178
				C07D403/14
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 C07F				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	EP 0 492 093 A2 (AMERICAN CYANAMID CO [US]) 1 July 1992 (1992-07-01) page 6 - page 6; claim 1; compound I page 6; table I, second entry			1,2,5-8
X	WO 2006/074262 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; RAMESH USHA [US];) 13 July 2006 (2006-07-13) page 69 - page 70; claim 1 page 101 - page 102; claims 83-90			1-14
A	WO 2009/053101 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; DUMEUNIER RAPHAEL [CH]; LAMBERTH CLEM) 30 April 2009 (2009-04-30) page 55; claim 1 page 62; claim 27			1-14
-/-				
☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 28 October 2010			Date of mailing of the international search report 11/11/2010	
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) 340-3016			Authorized officer Fink, Dieter	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/062300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/051359 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 26 June 2003 (2003-06-26) the whole document	1-14
X,P	WO 2009/137651 A2 (DU PONT [US]; SELBY THOMAS PAUL [US]; BEREZNAK JAMES FRANCIS [US]; BIS) 12 November 2009 (2009-11-12) page 259 - page 264; claim 1	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/062300

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0492093	A2	01-07-1992	AT 177734 T AU 651410 B2 BR 9105581 A CA 2058388 A1 DE 69131002 D1 DE 69131002 T2 DK 0492093 T3 ES 2131044 T3 GR 3030377 T3 HU 59904 A2 IE 914541 A1 IL 99986 A JP 3172225 B2 JP 4308566 A PT 99839 A SG 54187 A1 ZA 9110133 A	15-04-1999 21-07-1994 01-09-1992 27-06-1992 22-04-1999 30-09-1999 27-09-1999 16-07-1999 30-09-1999 28-07-1992 01-07-1992 31-08-1995 04-06-2001 30-10-1992 31-12-1992 16-11-1998 28-10-1992
WO 2006074262	A1	13-07-2006	CA 2589830 A1 EP 1833807 A1 JP 2008526777 T	13-07-2006 19-09-2007 24-07-2008
WO 2009053101	A1	30-04-2009	AU 2008315561 A1 CA 2702786 A1 CN 101835772 A EP 2053046 A1 EP 2201001 A1	30-04-2009 30-04-2009 15-09-2010 29-04-2009 30-06-2010
WO 03051359	A1	26-06-2003	AT 389400 T AU 2002366278 A1 BR 0215157 A CA 2469187 A1 CN 1606439 A DE 60225719 T2 EP 1458380 A1 ES 2301717 T3 JP 4477351 B2 JP 2005511766 T KR 20060096513 A MX PA04005906 A PA 8561901 A1 RU 2305095 C2 UY 27585 A1	15-04-2008 30-06-2003 19-10-2004 26-06-2003 13-04-2005 23-04-2009 22-09-2004 01-07-2008 09-06-2010 28-04-2005 11-09-2006 13-09-2004 12-11-2003 27-08-2007 30-06-2003
WO 2009137651	A2	12-11-2009	AR 071769 A1 PE 19532009 A1	14-07-2010 09-01-2010
WO 2009137651	A2		WO 2009137538 A2	12-11-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 C 0 7 D 233/90 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 231/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 233/84 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 233/88 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)
 C 0 7 F 9/6506 (2006.01)

A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 D 233/90 C S P A
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 403/04
 A 6 1 K 31/4178
 C 0 7 D 409/04
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 231/14
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/4245
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 233/84
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 233/88
 C 0 7 D 233/64 1 0 3
 C 0 7 D 233/64 1 0 6
 C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 231/12 D
 A 6 1 K 31/675
 C 0 7 F 9/6506

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T
 M), EP(AL, 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, S

E, SI, SK, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 グイド・ボルト

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 パスカール・フュレ

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 フランソワ・ジェシエ

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 イェルク・カレン

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ジョアンナ・エルゴヴィシユーリズワン

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 舩屋 圭一

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 アンドレア・ファウペル

スイス、ツェーハー—4002バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC25 CC47 CC51 CC52 CC58
CC92 CC94 DD04 DD06 DD12 DD22 DD25 EE01
4C069 AC06 BB08 BB12 BB15 BB33 BB34 BB51 BD02 BD03
4C084 AA19 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA66 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07
ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZC02 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC36 BC38 BC62 BC67 BC69 BC71
BC73 DA38 GA01 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA66 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96
ZB07 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZC02 ZC75
4H050 AA01 AA03 AB20