

(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2010-524892

(P2010-524892A)

(43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)

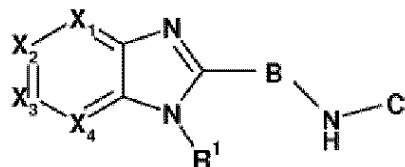
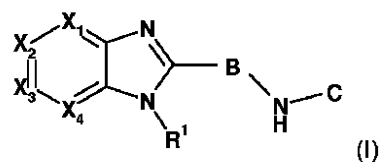
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 235/18 (2006.01)	C O 7 D 235/18	4 C O 5 0
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 5
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 7 K	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-503503 (P2010-503503)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成20年4月17日 (2008.4.17)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月4日 (2009.12.4)		スイス国 ツェーハー-4002 パーゼ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/054682		ル, リヒトシュトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02008/128968	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成20年10月30日 (2008.10.30)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	07106537.9	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成19年4月19日 (2007.4.19)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100144923
			弁理士 中川 将之
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 代謝型グルタミン酸受容体-5の修飾因子としてのニコチン酸誘導体

(57) 【要約】

本発明は、新規のベンズイミダゾール誘導体、その調製、医薬品としてのその使用およびそれを含有する医薬組成物に関連し、ここで化合物は式 (I)



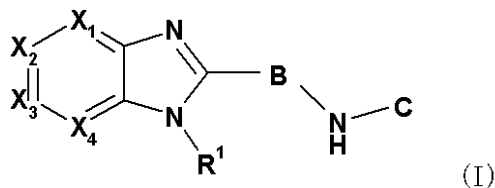
を持ち、その置換基は請求項1で定義したもの、ならびにその塩、溶媒和物、水和物、およびN-酸化物である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物、水和物およびN-酸化物：

【化1】



10

ここで、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表すが、ただし X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうち少なくとも2つは CR^2 であり、

R^2 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

20

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

または、 X_4 が CR^2 のとき、 R^1 、 R^2 および窒素および2個の炭素原子(これに R^1 および R^2 が結合)は、まとめて5員~8員の複素環系を形成することもでき、これは芳香族または部分飽和でもよく、またさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を含むことができ、またここで複素環系自体を R^a により1回または複数回置換することができ、

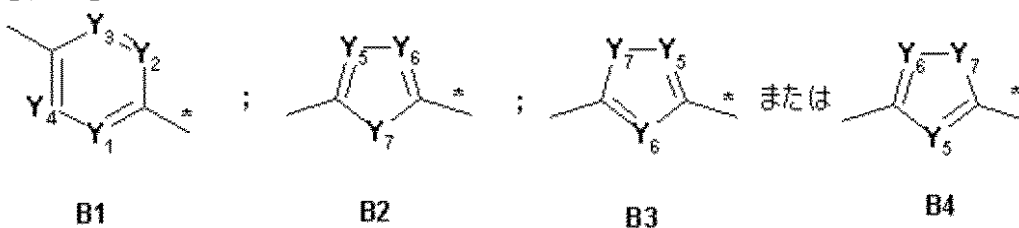
30

R^a はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、アミノ、(C_{1-6} アルキル)アミノ、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

40

Bが次式であり、

【化2】



ここで、星印のついた結合は、-NH-C基に結合し、

50

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_5 および Y_6 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_5 および Y_6 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_7 は、O、Sまたは $N(R^{3a})$ であり、

R^3 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

R^{3a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

Cは、5員～12員の芳香族環系で、これは単環式でもまたは融合した多環式でもよく、これには窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子が含まれることができ、またここで環系自体は、 R^b により1回または複数回置換することができ、

R^b はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

または、環系の隣接した炭素原子にまとめて結合された2つの基 R^b は、 C_{3-6} アルカンジイル基で、ここで炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^d)-$ 、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ で置換することができ、またここで基は R^e で1回または複数回置換することができ、

R^c 、 R^d または R^e はそれぞれ独立的に、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、

または、環系の隣接した炭素原子にまとめて結合された2つの基 R^b は $-O-(C(R^f)_2)_n-O-$ 基であり、

R^f はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、

nは1または2である。

【請求項2】

Cが次式である請求項1による式(I)の化合物：

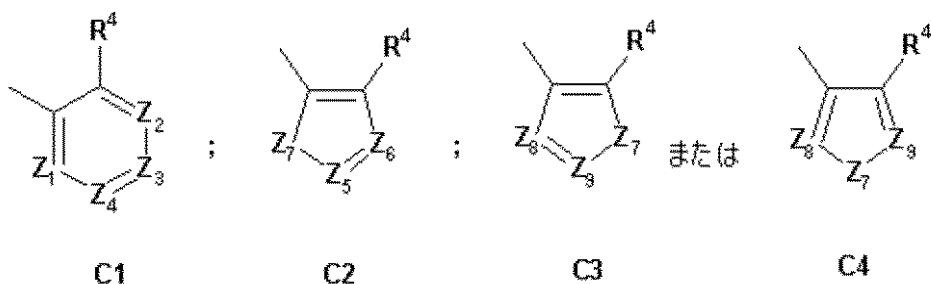
10

20

30

40

【化 3】



ここで、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうち少なくとも2つは CR^4 であり、および

Z_5 および Z_6 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_5 および Z_6 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

Z_8 および Z_9 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_8 および Z_9 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

Z_7 はO、Sまたは $N(R^{4a})$ で、

R^4 はそれぞれ個別に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルを表し、 R^{4a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

または、 Z_2 および Z_3 がどちらも CR^4 であるとき、これら2つの R^4 基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換でき、

または、 Z_5 および Z_6 がどちらも CR^4 であるとき、これら2つの R^4 基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換できる。

【請求項 3】

BがB1である請求項1または請求項2による式 (I) の化合物。

【請求項 4】

CがC1である請求項1による式 (I) の化合物。

【請求項 5】

次式 (III) を有する化合物：

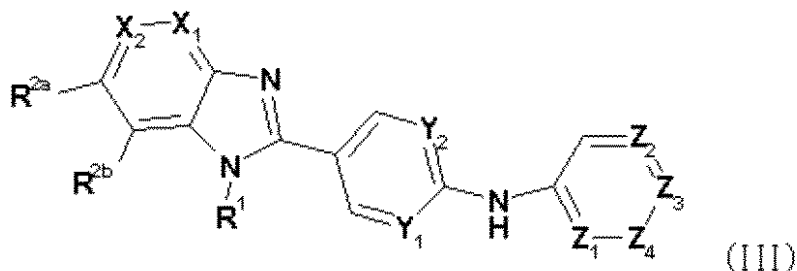
10

20

30

40

【化 4】



ここで、

X_1 、 X_2 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジウムから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

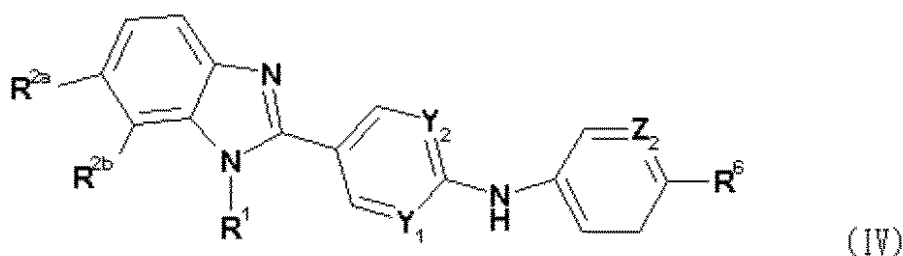
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし少なくとも1つは CR^4 であり、

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルアミノを表す。

【請求項 6】

次式 (IV) を有する式 (I) の化合物：

【化 5】



ここで、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジウムシアノから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

Z_2 は、 CR^4 またはNを表し、および

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表し、および

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選択される。

【請求項 7】

R^1 が C_{1-4} アルキルである請求項6による式 (IV) の化合物。

10

【請求項 8】

請求項6による式 (IV) の化合物で、ここで Y_1 および Y_2 のうち少なくとも1つがNであるもの。

【請求項 9】

請求項1~8のうちどれか一つによる化合物で、ここで化合物が遊離塩基または塩の形態であるもの。

【請求項 10】

請求項1~9のうちどれか一つによる化合物、および薬学的担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】

薬剤として使用するための、請求項1~9のうちどれか1つによる化合物。

20

【請求項 12】

不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害、胃腸および尿路の障害、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の予防、治療または進行の遅延のための薬剤製造を目的とした、請求項1~9のうちの何れか一つによる化合物の使用。

【請求項 13】

mGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害が、次で構成される群から選択される請求項12による使用：

急性、外傷性および慢性の神経系の変性過程、物質に関連した障害、精神疾患、情動障害および不安障害、注意欠陥障害およびこれらおよびその他のCNS障害に伴う認知機能障害

30

【請求項 14】

尿路の障害が、尿路および過活動膀胱 (OAB) の疼痛および／または不快感を伴う状態を含む請求項12による使用。

【請求項 15】

胃腸管の障害が、次で構成される群から選択される請求項12による使用：

術後イレウス、機能性胃腸障害 (FGID)、胃食道逆流症 (GERD)、過敏性腸管症候群 (IBS)、機能性腹部膨満、機能性下痢、慢性の便秘および胆道の機能性障害。

【請求項 16】

不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害が、次で構成される群から選択される請求項12による使用：

40

てんかん発作、脳虚血、眼の虚血性疾患、筋痙攣、皮膚疾患、肥満障害、痙攣および疼痛。

【請求項 17】

不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害、胃腸および尿路およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の予防、治療または進行の遅延のための、請求項1~9の何れか一つによる化合物。

【請求項 18】

急性、外傷性および慢性の神経系の変性過程、物質に関連した障害、精神疾患、情動障害および不安障害、注意欠陥障害およびこれらおよびその他のCNS障害に伴う認知機能障

50

害の予防、治療または進行の遅延のための、請求項1～9の何れか一つによる化合物。

【請求項19】

尿路および過活動膀胱（OAB）の疼痛および／または不快感を伴う状態の予防、治療または進行の遅延のための、請求項1～9の何れか一つによる化合物。

【請求項20】

次で構成される群から選択される胃腸管の障害の予防、治療または進行の遅延のための、請求項1～9の何れか一つによる化合物：

術後イレウス、機能性胃腸障害（FGID）、胃食道逆流症（GERD）、過敏性腸管症候群（IBS）、機能性腹部膨満、機能性下痢、慢性の便秘および胆道の機能性障害。

【請求項21】

次で構成される群から選択される障害の予防、治療または進行の遅延のための、請求項1～9の何れか一つによる化合物：

てんかん発生、脳虚血、眼の虚血性疾患、筋痙攣、皮膚疾患、肥満障害、痙攣および疼痛。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

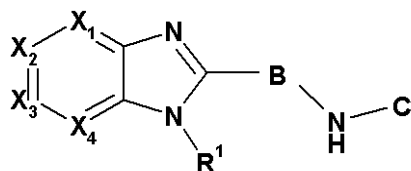
本発明は、新規のベンズイミダゾール誘導体、その調製、医薬品としてのその使用、およびそれを含有する医薬組成物に関する。

【発明の概要】

【0002】

第一の態様では、本発明は、遊離塩基または酸付加塩の形態での式（I）の化合物に関する。

【化1】



(I)

ここで、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表すが、ただし X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうち少なくとも2つは CR^2 であり、

R^2 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

【0003】

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

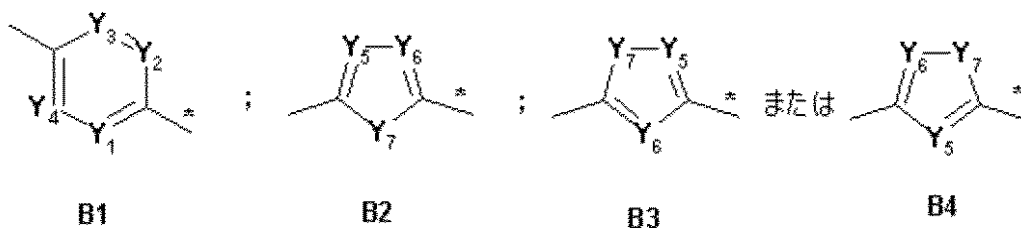
または、 X_4 が CR^2 のとき、 R^1 、 R^2 および窒素および2個の炭素原子（これに R^1 および R^2 が結合）は、まとめて5員～8員の複素環系を形成することもでき、これは芳香族または部分飽

和でもよく、またさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を含むことができ、またここで複素環系自体を R^a により1回または複数回置換することができ、 R^a はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

【0004】

Bが次式であり、

【化2】



ここで、星印のついた結合は、-NH-C基に結合し、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_5 および Y_6 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_5 および Y_6 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_7 は、O、Sまたは $N(R^{3a})$ であり、

R^3 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ- $(C_{3-12}$ シクロアルキル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

R^{3a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

【0005】

Cは、5員~12員の芳香族環系で、これは単環式でもまたは融合した多環式でもよく、これには窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子が含まれることができ、またここで環系自体は、 R^b により1回または複数回置換することができ、

R^b はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ- $(C_{3-12}$ シクロアルキル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)アミノ、 $(C_{1-6}$ アルキルカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、
または、環系の隣接した炭素原子にまとめて結合された2つの基 R^b は、 C_{3-6} アルカンジイル基で、ここで炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^d)-$ 、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ で置換することができ、またここで基は R^e で1回または複数回置換することができ、

10

R^c 、 R^d または R^e はそれぞれ独立的に、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、
または、環系の隣接した炭素原子にまとめて結合された2つの基 R^b は $-O-(C(R^f)_2)_n-O-$ 基であり、
 R^f はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、および
 n は1または2である。

【0006】

好ましい置換基、好ましい数値の範囲または式(I)の化合物に存在する好ましいラジカルの範囲、および対応する中間体の化合物は、以下に定義する。置換基の定義は、最終産物だけでなく、対応する中間体にも適用される。置換基の定義は、好ましい置換基 R^1 および特に好ましい置換基 R^2 など、随意に組み合わせることができる。

20

【0007】

本明細書において、その他の特定の定義がなされていない場合には、以下の定義が適用されるものとする。

【0008】

「ハロゲン」は、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表し、より好ましくはフルオロ、クロロまたはブロモを表し、また特に好ましくはクロロを表す。

【0009】

「アルキル」は、好ましくは、直鎖または分岐鎖 C_{1-6} アルキルを表し、より好ましくは、直鎖または分岐鎖 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -またはイソ-プロピル、 n -、イソ-、 sec -または $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 n -デシル、 n -ウンデシルまたは n -ドデシル)を表し、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチルまたはイソ-ブチルであることが特に好ましい。

30

【0010】

「アルカンジイル」は、その部分に2つの異なる炭素原子により結合される直鎖または分岐鎖アルカンジイル基を表すが、好ましくは直鎖または分岐鎖 C_{1-6} アルカンジイル(例えば、メタンジイル($-CH_2-$)、1,2-エタンジイル($-CH_2-CH_2-$)、1,1-エタンジイル($(-CH(CH_3)-)$ 、1,1-、1,2-、1,3-プロパンジイルおよび1,1-、1,2-、1,3-、1,4-ブタンジイル)を表し、メタンジイル、1,1-エタンジイル、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイルであることが特に好ましい。

【0011】

例えば、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシカルボニル」、「アルコキシカルボニルアルキル」および「ハロゲンアルキル」のそれぞれアルキル部分は、上記の「アルキル」の定義で説明したものと同一意味を持つものとする。

40

【0012】

「アルケニル」は、直鎖または分岐鎖 C_{2-6} アルケニル基、例えば、ビニール、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、などを表し、好ましくは C_{2-4} アルケニルを表す。

【0013】

「アルキニル」は、直鎖または分岐鎖 C_{2-6} アルキニル基、例えば、エテニル、プロパルギル、1-プロピニル、イソプロペニル、1-(2-または3)ブチニル、1-(2-または3)ペン

50

テニル、1- (2-または3) ヘキセニル、などを表し、好ましくは C_{2-4} アルキニルを表し、また特に好ましくはエチニルを表す。

【0014】

「1回または複数回」置換する置換基は、1個～3個の置換基により置換することが好ましい。

【0015】

「シクロアルキル」には、3～12個の環内原子が含まれ、また単環式または二環式でありうる。好ましいシクロアルキル基には、3～6個の環内原子が含まれる。模範的なシクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシルクロヘキシルである。

10

【0016】

「芳香族環系」は、炭素環式または複素環式とすることができ、また「アリール」および「芳香族ヘテロシクリル」のどちらも含まれる。

【0017】

「アリール」は、芳香族炭化水素基を表し、好ましくは C_{6-10} 芳香族炭化水素基で、例えば、フェニル、ナフチル、特にフェニルである。

【0018】

「複素環系」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む飽和、部分的飽和または芳香族環系を表す。好ましくは、3～12個の環原子を含むヘテロ環であり、ここで1～3個の環原子は、酸素、硫黄または窒素から選択されるヘテロ原子である。ヘテロ環は、単環系または二環系または三環系として存在することができ、好ましくは、単環系またはベンズ融合環系として存在する。二環系または三環系は、2個以上の環の環化により、例えば酸素、硫黄、窒素などの原子を架橋することにより、またはアルカンデジイルまたはアルケンジイルなどの基を架橋することにより形成されうるか、または直接結合により結合されうる。ヘテロ環の例は、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾール、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、フラザン（オキサジアゾール）、ジオキソラン、チオフエン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、チアジアゾール、チアジアゾリン、チアジアゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、ピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン、オキサジン、チアジン、ジオキシン、モルホリン、プリン、プテリン、および対応するベンゾ縮合ヘテロ環（インドール、イソインドール、クマリン、クマロネシノリン（cumaronecinoline）、イソキノリン、シンノリンなど）およびこれに類するものである。

20

30

【0019】

「環系の隣接した炭素原子に結合した2個の基 R^b が、まとめて基 $-O-(C(R^f)_2)_n-O-$ である」として定義される基を表す、二価の基の例は、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ および $-O-CH(CH_3)-O-$ である。

40

【0020】

本書で使用する時、「可変成分」という用語は、対応する一般式に存在する部分 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_8 、 Z_9 、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および／または n を意味する。

【0021】

本発明の化合物は、遊離または酸付加塩の形態として存在しうる。本明細書では、別途指示のない限り、「式(I)の化合物」などの表現は、例えば、遊離塩基または酸付加塩の形態など任意の形態の化合物を含むものと理解される。製薬用途には不適正ではあるが、例えば本発明の遊離化合物の分離または精製に使用しうるピクリン酸塩または過塩素酸

50

塩などの塩も含まれる。治療用途では、医薬品として容認できる塩または遊離化合物のみ（適切な場合には、製薬用製剤の形態）が使用され、そのためそれらが望ましい。

【0022】

本発明の化合物は、N-酸化物誘導体として存在しうる。全てのN-酸化物誘導体は、本発明の一部である。

【0023】

例えば、互変異性体は、それぞれ少なくとも1つの結合された水素を持つアミノまたはヒドロキシが、二重結合により隣接した原子に結合された炭素原子に結合されている場合に存在しうる（例えば、ケト-エノールまたはイミン-エナミン互変異性）。全ての互変異性体は本発明の一部である。

10

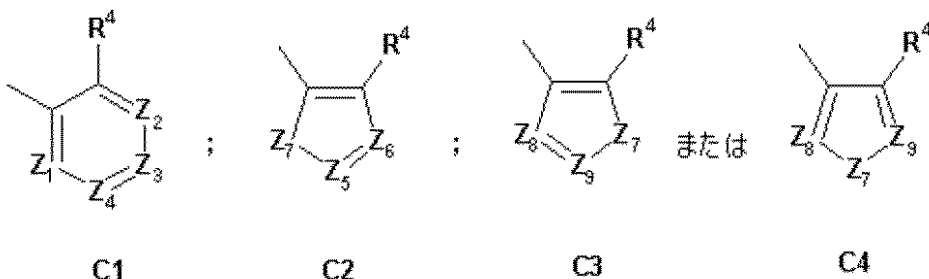
【0024】

本発明の化合物およびその塩に存在しうる不斉炭素原子を原因として、化合物は、光学活性型またはラセミ混合物またはジアステレオマー混合物の形態などの光学異性体の混合物の形態で存在しうる。全ての光学異性体およびその混合物は、ラセミ混合物を含めて、本発明の一部である。

【0025】

本発明の一態様において、Cは次式のとおりである。

【化3】



20

ここで、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうち少なくとも2つは CR^4 であり、および

Z_5 および Z_6 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_5 および Z_6 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

30

Z_8 および Z_9 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_8 および Z_9 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

Z_7 は、O、Sまたは $N(R^{4a})$ であり、

R^4 はそれぞれ個別に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジニウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルを表し、 R^{4a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

40

または、 Z_2 および Z_3 がどちらも CR^4 であるとき、これら2つの R^4 基は、これらの基が結合し

50

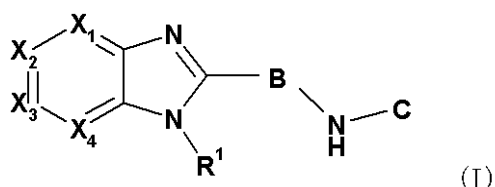
た2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換でき、

または、 Z_5 および Z_6 がどちらも CR^4 であるとき、これら2つの R^4 基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換できる。好ましくは、 Z_2 および Z_3 により、または Z_5 および Z_6 により形成された環は芳香族ヘテロシクリルである。一態様において、前記芳香族ヘテロシクリルは置換されていない。

【0026】

本発明の一態様は、式(I)の化合物である。

【化4】



ここで、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表すが、ただし X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうち少なくとも2つは CR^2 であり、

R^2 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

【0027】

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロゲンシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

または、 X_4 が CR^2 のとき、 R^1 、 R^2 および窒素および2個の炭素原子(これに R^1 および R^2 が結合)は、まとめて5員~8員の複素環系を形成することもでき、これは芳香族または部分飽和でもよく、またさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を含むことができ、またここで複素環系自体を R^a により1回または複数回置換することができ、

R^a はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、アミノ、(C_{1-6} アルキル)アミノ、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

【0028】

Bが次式であり、

10

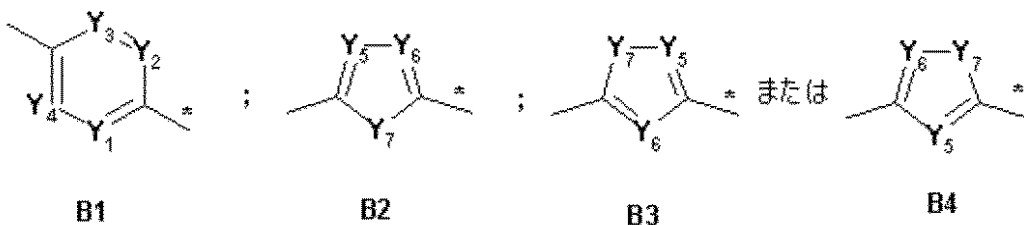
20

30

40

50

【化 5】



ここで、星印のついた結合は、-NH-C基に結合し、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_5 および Y_6 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_5 および Y_6 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

Y_7 は、O、Sまたは $N(R^{3a})$ であり、

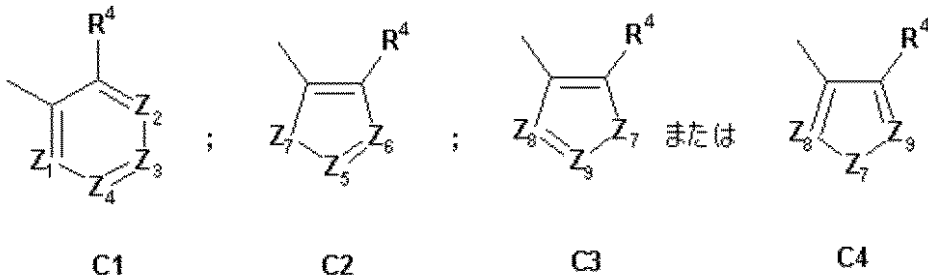
R^3 はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウム、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシア
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロ
 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)、 C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ハロゲンアルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} ハロゲンアルキニルであり、

R^{3a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} ハロ
 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル(C_{3-12} シクロアルキル)または C_{3-12} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)であり、

【0029】

Cは、次式のとおりである。

【化 6】



ここで、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうち少なくとも2つは CR^4 であり、および

Z_5 および Z_6 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_5 および Z_6 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

Z_8 および Z_9 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_8 および Z_9 のうち少なくとも1つは CR^4 であり、

Z_7 は、O、Sまたは $N(R^{4a})$ であり、

R^4 はそれぞれ個別に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、

ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、(C₁₋₆アルキル)(C₃₋₁₂シクロアルキル)アミノ、ジ(C₃₋₁₂シクロアルキル)アミノ、(C₁₋₆アルコキシカルボニル)アミノ、(C₁₋₆アルキルカルボニル)アミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウム、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲンアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル(C₁₋₆アルキル)、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキル)、C₁₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)、C₁₋₆アミノアルキル、C₁₋₆アルキルアミノ(C₁₋₆アルキル)、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ(C₁₋₆アルキル)、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂ハロゲンシクロアルキル、C₁₋₆アルキル(C₃₋₁₂シクロアルキル)、C₃₋₁₂シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)、C₃₋₁₂シクロアルキルオキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆ハロゲンアルケニル、C₂₋₆アルキニルまたはC₂₋₆ハロゲンアルキニルを表し、R^{4a}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲンアルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂ハロゲンシクロアルキル、C₁₋₆アルキル(C₃₋₁₂シクロアルキル)またはC₃₋₁₂シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)であり、

10

または、Z₂およびZ₃がどちらもCR⁴であるとき、これら2つのR⁴基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換でき、

または、Z₅およびZ₆がどちらもCR⁴であるとき、これら2つのR⁴基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系を形成することができ、これは、ハロゲン、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロゲンアルキルにより1回または複数回置換できる。好ましくは、Z₂およびZ₃により、またはZ₅およびZ₆により形成された環は芳香族ヘテロシクリルである。一態様において、前記芳香族ヘテロシクリルは置換されていない。

20

【0030】

本発明の一態様において、BはB1である。

本発明の一態様において、BはB2、B3およびB4から選択される。

本発明の一態様において、BはB2である。

本発明の一態様において、BはB3である。

本発明の一態様において、BはB4である。

【0031】

本発明の一態様において、CはC1である。

本発明の一態様において、CはC2、C3およびC4から選択される。

本発明の一態様において、CはC2である。

本発明の一態様において、CはC3である。

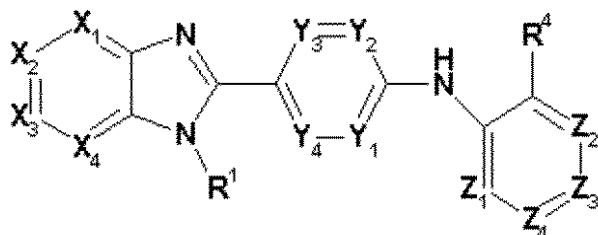
本発明の一態様において、CはC4である。

30

【0032】

本発明の一態様において、式(II)の化合物が提供される。

【化7】



(II)

40

ここで、

X₁、X₂、X₃、X₄は、それぞれ独立的にCR²またはNを表すが、ただしX₁、X₂、X₃およびX₄のうち少なくとも2つはCR²であり、

R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲンアルキル、C₃₋₁₂シク

50

ロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウムまたはシアノであり、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキルまたは C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルであり、

または、 X_4 が CR^2 のとき、 R^1 、 R^2 および窒素および2個の炭素原子（これに R^1 および R^2 が結合）は、まとめて5員～8員の複素環系を形成することもでき、これは芳香族または部分飽和でもよく、またさらに窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を含むことができ、またここで複素環系自体は置換されておらず、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

10

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうち少なくとも2つは CR^4 であり、および

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表し、

20

または、 Z_2 および Z_3 がどちらも CR^4 であるとき、これら2つの R^4 基は、これらの基が結合した2個の炭素原子と共に、5員または6員のアリールまたは芳香族の複素環系（これは置換されていない）を形成することができ、一態様において、前記環系は6員の芳香族複素環系である。

【0033】

前記態様のさらなる好ましい態様において、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表すが、ただし X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうち少なくとも2つは CR^2 であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルであり、

30

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルであり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表すが、ただし Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 であり、

R^3 は、水素またはハロゲンを表し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうち少なくとも2つは CR^4 であり、および

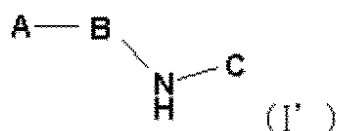
R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表す。

40

【0034】

本書で、式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物は、次式(I')によっても表現されうる。

【化8】



ここで、環Aは、次の基を表す。

【化 9】



また、可変成分ならびに環BおよびCは、本書で説明の通りである。

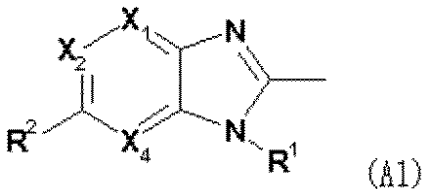
【0035】

本発明の一態様において、 X_1 および X_2 はCHで、 X_3 および X_4 は CR^2 である。

【0036】

本発明の一態様において、前記環Aは式(A1)を有する。

【化 10】

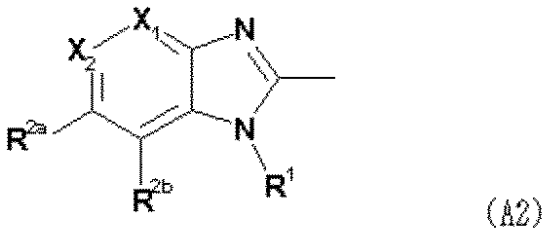


ここで、可変成分は、本書で説明したとおりである。

【0037】

第2の態様で、環Aは式(A2)を有する。

【化 11】

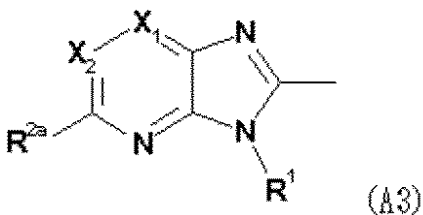


ここで、 R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウムまたはシアノから選択され、また残りの可変成分は、本書で説明したとおりである。

【0038】

第3の態様で、環Aは式(A3)を有する。

【化 12】



ここで、可変成分は、本書で説明したとおりである。

【0039】

第3の態様で、環Aは式(A4)を有する。

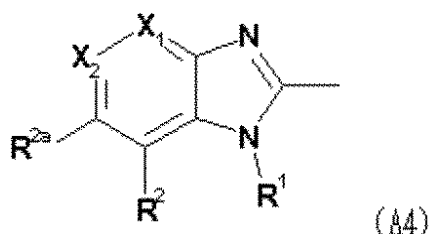
10

20

30

40

【化 1 3】



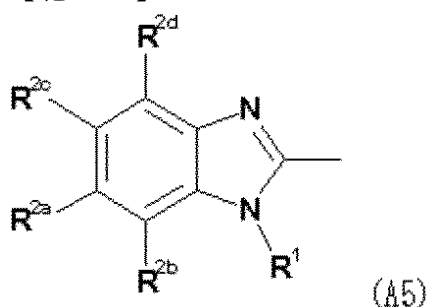
ここで、可変成分は、本書で説明したとおりである。

【0040】

10

環Aの特定な類の一つの環を次に式A5として示す。

【化 1 4】



20

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウムまたはシアノから選択され、また残りの可変成分は、本書で説明したとおりである。

【0041】

一態様において、 R^{2a} 、 R^{2c} および R^{2d} は、全て水素で、 R^{2b} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、グアニジウムまたはシアノから選択され、また残りの可変成分は、本書で説明したとおりで、前記態様において、 R^{2b} は、好ましくはハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

30

【0042】

一態様において、それぞれ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立的にトリフルオロメチル、メトキシ、水素、メチル、フルオロおよびクロロから選択され、別の態様において、それぞれ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立的にメトキシ、水素、メチル、フルオロおよびクロロから選択される。 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ、好ましくは水素、フルオロまたはクロロで、特にクロロである。好ましくは、 R^{2a} または R^{2b} のうち少なくとも1つは水素である。好ましくは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} のうち少なくとも2つは水素である。

40

【0043】

R^1 は、シクロプロピル (cyclopropyl)、イソプロピル、n-ヘキシル、n-ペンチル、メチル、エチル、メチル-シクロプロピル、イソ-ブチル、n-ブチルおよびn-プロピルから選択されうる。特に、 R^1 は、メチル-シクロプロピル、イソ-ブチル、n-ブチルおよびn-プロピルから選択される。

【0044】

一態様において、 R^1 は C_{1-4} アルキルである。一態様において、 R^1 はエチルである。

【0045】

好ましい化合物において、BはB1で、ここで Y_4 はNまたはCHを表す。

一態様において、BはB1で、 Y_1 および Y_2 のうち少なくとも1つはNである。

50

さらに好ましくは、 Y_3 は CR^3 である。好ましくは、 Y_1 、 Y_2 および Y_4 のうち少なくとも1つは CR^3 である。

【0046】

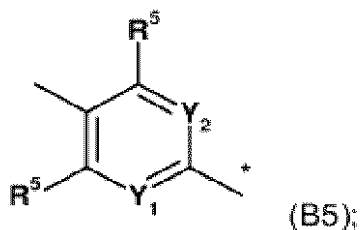
R^3 は、好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表す。 R^3 は、より好ましくは、水素、フルオロ、クロロまたは C_{1-4} アルキル(メチルなど)を表す。 R^3 は、特に好ましくは、水素またはクロロを表す。

【0047】

本発明のさらなる態様において、環Bは式(B5)のとおりである。

10

【化15】



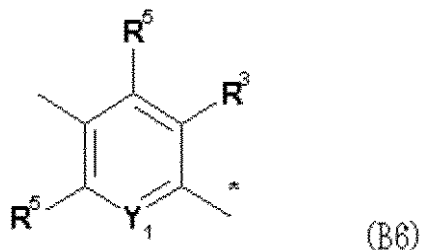
ここで、星印のついた結合は、 $-NH-C$ 基に結合し、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノから選択され、および Y_1 および Y_2 は本書で説明したとおりである。 Y_1 および Y_2 は、好ましくは、Nまたは CR^3 を表し、ここで R^3 は好ましくは、水素またはハロゲンを表し、特に好ましくは、水素またはクロロである。

20

【0048】

さらなる態様において、環Bは、式B6、B7およびB8のとおりである。

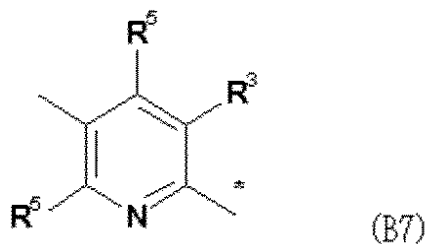
【化16】



30

ここで、星印のついた結合は、 $-NH-C$ 基に結合し、また R^3 、 R^5 および Y_1 は、本書で説明したとおりである；

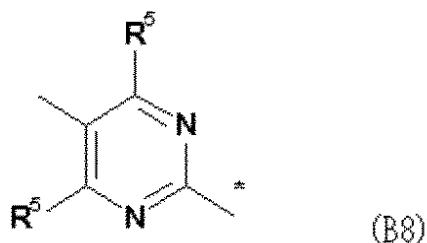
【化17】



40

ここで、星印のついた結合は、 $-NH-C$ 基に結合し、また R^3 および R^5 は、本書で説明したとおりである；

【化 1 8】



ここで、星印のついた結合は、-NH-C基に結合し、またR⁵は、本書で説明したとおりである。

10

【0 0 4 9】

式B5、B6、B7、B8について、R⁵はそれぞれ好ましくは水素である。

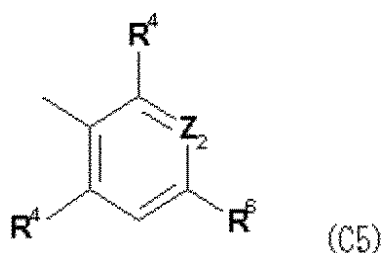
【0 0 5 0】

好ましい化合物において、CはC1であり、ここでZ₄はCHで、Z₁、Z₂およびZ₃のうち少なくとも2つはNである。本発明の一態様において、Z₁はCR³である。

【0 0 5 1】

さらなる態様において、環Cは式 (C5) を有する。

【化 1 9】



20

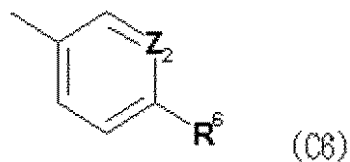
ここで、R⁴およびZ₂は、本書で説明したとおりで、またR⁶は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシを表す。R⁴およびR⁶は、好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシまたはC₃₋₁₂シクロアルコキシを表す。R⁴およびR⁶は、特に好ましくは、メチルなどのC₁₋₆アルキルを表す。

【0 0 5 2】

本発明のさらなる態様において、環Cは式 (C6) を有する。

30

【化 2 0】



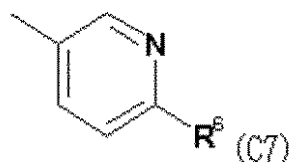
ここで、R⁶は、水素、ヒドロキシル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₂シクロアルコキシまたはハロゲンから選択され、およびZ₂は、本書で説明したとおりである。R⁶は、好ましくは、メチル、メトキシまたはハロゲンである。R⁶は、さらに好ましくは、クロロまたはフルオロである。

40

【0 0 5 3】

別の態様において、環Cは式 (C7) を有する。

【化 2 1】



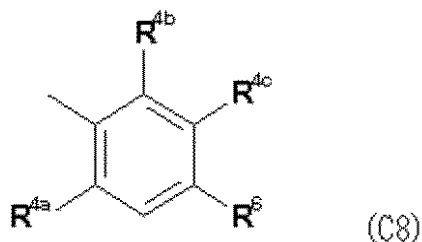
50

ここで、 R^6 は、本書で説明したとおりである。

【0054】

別の態様において、環Cは式(C8)を有する。

【化22】



10

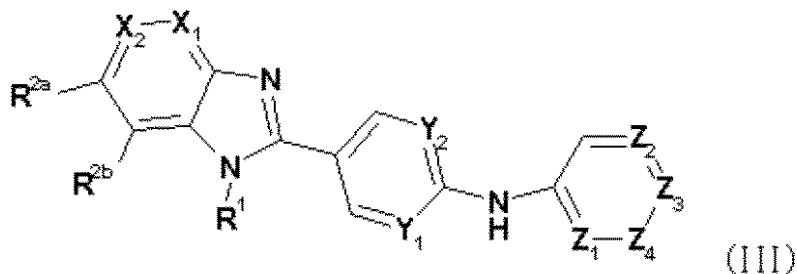
ここで、 R^{4a} 、 R^{4b} および R^{4c} は、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノから選択され、および R^6 は、本書で説明したとおりである。好ましくは、 R^{4a} 、 R^{4b} および R^{4c} は水素である。 R^6 は、好ましくは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシから選択され、 R^6 は、さらに好ましくは、クロロ、メトキシまたはメチルである。

【0055】

本発明の一態様において、化合物は式(III)を有する。

20

【化23】



30

ここで、

X_1 、 X_2 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジウムから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

40

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし少なくとも1つは CR^4 であり、

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルアミノを表す。

【0056】

この態様において、ここで化合物は式(IV)を有するが、好ましくは、

50

X_1 、 X_2 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジミウムから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし少なくとも1つは CR^4 であり、

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表す。

【0057】

この態様において、ここで化合物は式(IV)を有するが、さらに好ましくは、

X_1 、 X_2 は、それぞれ独立的に CR^2 またはNを表し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから選択した基を表し、

R^1 は C_{1-6} アルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルを表し、

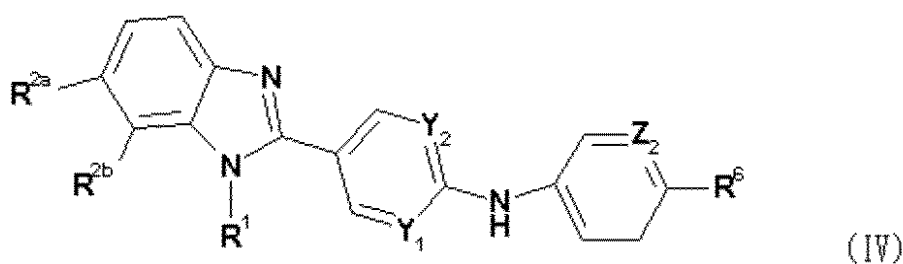
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は、それぞれ独立的に CR^4 またはNを表すが、ただし少なくとも1つは CR^4 であり、

R^4 は、水素、ハロゲンまたはヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルを表す。

【0058】

さらなる態様において、化合物は、次の式(IV)を有する。

【化24】



ここで、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジミウムシアノから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

Z_2 は、 CR^4 またはNを表し、および

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表し、および

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選択される。

【0059】

この態様において、ここで化合物は式(IV)を有するが、好ましくは、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、四級アンモニウム、ホスホネート、およびグアニジウムから選択した基を表し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-12} シクロアルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノ、ジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはシアノを表し、

Z_2 は、 CR^4 またはNを表し、および

R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-12} シクロアルキルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-12} シクロアルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{3-12} シクロアルキル)アミノまたはジ(C_{3-12} シクロアルキル)アミノを表し、および

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-12} シクロアルキルオキシから選択される。

【0060】

この態様において、ここで化合物は式(IV)を有するが、さらに好ましくは、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから選択した基を表し、さらに好ましくは、 R^{2a} は水素であり、

R^1 は C_{1-6} アルキルであり、

Y_1 および Y_2 は、それぞれ独立的に CR^3 またはNを表し、

R^3 は、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルを表し、

Z_2 は、 CR^4 またはNを表し、および

R^4 は、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルを表し、および

R^6 は、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0061】

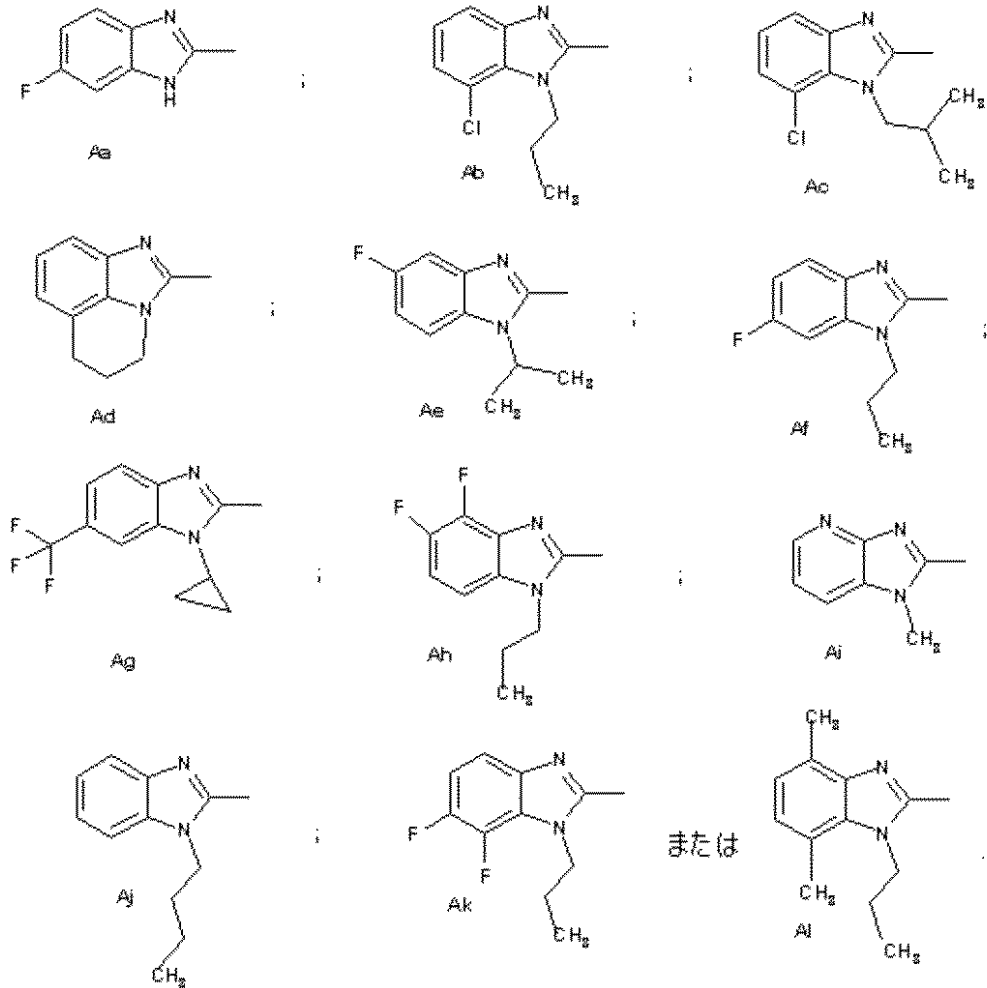
環Aの具体的な例を以下のAa~Alの基で示す。

10

20

30

【化 2 5】



10

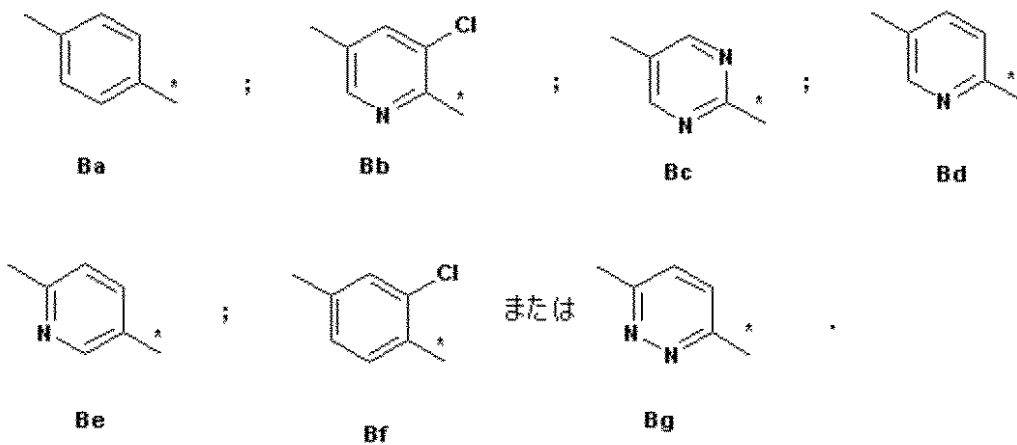
20

全ての例において、環Aは、環Aの右側に示す共有結合により環Bに結合する。

【0062】

環Bの具体的な例を以下のBa~Bgの基で示す。

【化 2 6】



30

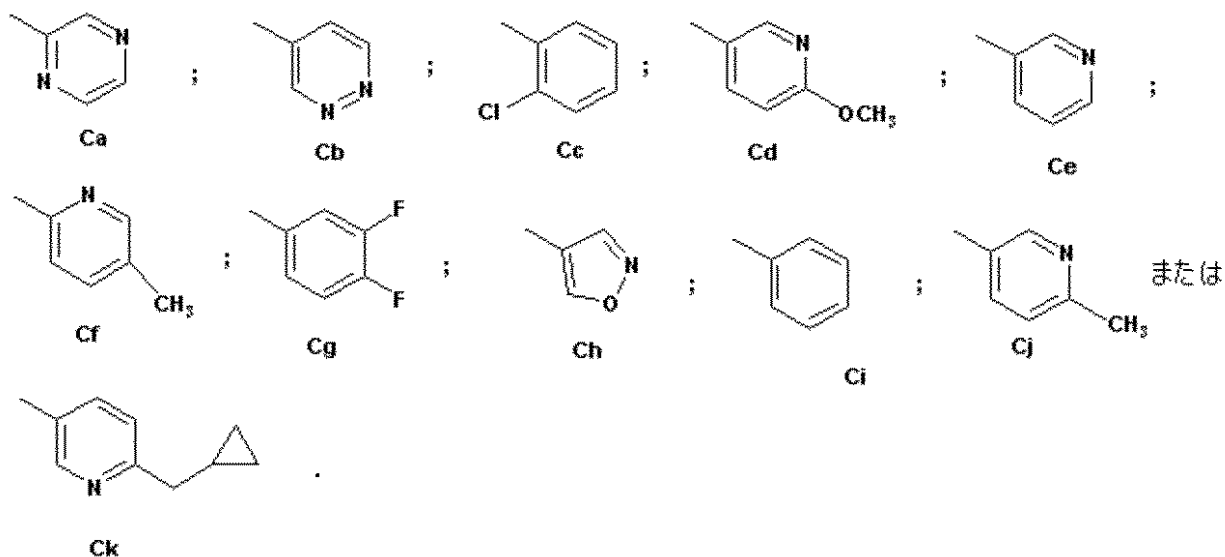
40

全ての例において、環Bは、環Bの左側に示す共有結合により環Aと結合し、また右側に示す共有結合により基-NH-Cと結合しすが、これはさらに星印で示している。

【0063】

環Cの具体的な例を以下のCa~Ckの基で示す。

【化 2 7】



10

全ての例において、環Cは、環Cの左側に示す共有結合によりアミン基の窒素原子と結合する。

【0064】

上記に言及した一般のまたは好ましい基本的定義は、最終生成物と、それに対応して、調製のためにそれぞれのケースで必要な出発物質または中間体にも適用される。これらの基本的定義は、随意に互いに組み合わせることができ、すなわち、所定の好ましい範囲間の組み合わせが含まれる。さらに、個別の定義が適用されないこともある。

20

【発明を実施するための形態】

【0065】

本発明の化合物について異なるそれぞれの成分は、数多くの異なる方法で組み合わせることができることが理解される。一例として、式A、A1、A2、A3、A4またはA5のそれぞれは、式B、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7またはB8のどれかと組み合わせることもできる。こうした組み合わせ部分により結果的にできる生成物を、その後で、部分C、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7またはC8のどれかと組み合わせることもできる。その結果、一例として以下の組み合わせが考えられる。

30

【表 1】

環 A	環 B	環 C
A	B	C
A	B	C1
A	B	C5
A	B	C6
A	B	C7
A	B	C8
A	B1	C
A	B1	C1
A	B1	C5
A	B1	C6
A	B1	C7
A	B1	C8
A	B5	C
A	B5	C1
A	B5	C5
A	B5	C6
A	B5	C7
A	B5	C8
A	B6	C
A	B6	C1
A	B6	C5
A	B6	C6
A	B6	C7
A	B6	C8
A	B7	C
A	B7	C1
A	B7	C5
A	B7	C6
A	B7	C7
A	B7	C8

環 A	環 B	環 C
A1	B	C
A1	B	C1
A1	B	C5
A1	B	C6
A1	B	C7
A1	B	C8
A1	B1	C
A1	B1	C1
A1	B1	C5
A1	B1	C6
A1	B1	C7
A1	B1	C8
A1	B5	C
A1	B5	C1
A1	B5	C5
A1	B5	C6
A1	B5	C7
A1	B5	C8
A1	B6	C
A1	B6	C1
A1	B6	C5
A1	B6	C6
A1	B6	C4
A1	B6	C5
A1	B7	C
A1	B7	C1
A1	B7	C5
A1	B7	C6
A1	B7	C7
A1	B7	C8

環 A	環 B	環 C
A2	B	C
A2	B	C1
A2	B	C5
A2	B	C6
A2	B	C7
A2	B	C8
A2	B1	C
A2	B1	C1
A2	B1	C5
A2	B1	C6
A2	B1	C7
A2	B1	C8
A2	B5	C
A2	B5	C1
A2	B5	C5
A2	B5	C6
A2	B5	C7
A2	B5	C8
A2	B6	C
A2	B6	C1
A2	B6	C5
A2	B6	C6
A2	B6	C7
A2	B6	C8
A2	B7	C
A2	B7	C1
A2	B7	C5
A2	B7	C6
A2	B7	C7
A2	B7	C8

10

20

30

【表 2】

環A	環B	環C
A3	B	C
A3	B	C1
A3	B	C5
A3	B	C6
A3	B	C7
A3	B	C8
A3	B1	C
A3	B1	C1
A3	B1	C5
A3	B1	C6
A3	B1	C7
A3	B1	C8
A3	B5	C
A3	B5	C1
A3	B5	C5
A3	B5	C6
A3	B5	C7
A3	B5	C8
A3	B6	C
A3	B6	C1
A3	B6	C5
A3	B6	C6
A3	B6	C7
A3	B6	C8
A3	B7	C
A3	B7	C1
A3	B7	C5
A3	B7	C6
A3	B7	C7
A3	B7	C8

環A	環B	環C
A4	B	C
A4	B	C1
A4	B	C5
A4	B	C6
A4	B	C7
A4	B	C8
A4	B1	C
A4	B1	C1
A4	B1	C5
A4	B1	C6
A4	B1	C7
A4	B1	C8
A4	B5	C
A4	B5	C1
A4	B5	C5
A4	B5	C6
A4	B5	C7
A4	B5	C8
A4	B6	C
A4	B6	C1
A4	B6	C5
A4	B6	C6
A4	B6	C7
A4	B6	C8
A4	B7	C
A4	B7	C1
A4	B7	C5
A4	B7	C6
A4	B7	C7
A4	B7	C8

環A	環B	環C
A5	B	C
A5	B	C1
A5	B	C5
A5	B	C6
A5	B	C7
A5	B	C8
A5	B1	C
A5	B1	C1
A5	B1	C5
A5	B1	C6
A5	B1	C7
A5	B1	C8
A5	B5	C
A5	B5	C1
A5	B5	C5
A5	B5	C6
A5	B5	C7
A5	B5	C8
A5	B6	C
A5	B6	C1
A5	B6	C5
A5	B6	C6
A5	B6	C7
A5	B6	C8
A5	B7	C
A5	B7	C1
A5	B7	C5
A5	B7	C6
A5	B7	C7
A5	B7	C8

10

20

30

【0066】

本発明の化合物は、個別の環A、BおよびCという基本要素で組立てることもできる。そのため、本発明の化合物は、ライブラリ合成およびこれに類するものを含めた合成的な経路に非常によく適している。

40

【0067】

一例として、環Aをまず例えば実施例で開示されているものなどの従来的な技術で合成した後、環Bに結合することもできる。環Aから環Bへの結合は、縮合反応および／または炭素-炭素結合形成技術などの既知の合成的な技術で構成しうる。結果的に生じる環A-環Bの化合物を、さらに既知の化学的技術により環C化合物と結合することもできる。

【0068】

理解されたとおり、化合物の組み合わせは、環A、環B、環Cの順に行われる必要はない。全ての組み合わせが意図される。さらに、最終的な環構造ではない部分の組み合わせ、すなわち、さらなる修正（例えば予備的な環A部分から予備的な環B部分へなど）を必要とする環構造の組み合わせも意図されている。例えば、環Bと組み合わせた後、環Aをさらに

50

修正してから、結果的に生じる化合物を環Cと共役反応させることもできる。

【0069】

このために、本発明では、2つ以上の環成分A、Bおよび／またはCから成る中間体のテンプレートも提供されており、これを既知の化学的技術によりさらに修正して、類似したバックボーン構造を有する化合物のライブラリおよび／またはファミリーを生成できる。前記中間体は、本発明の一部である。

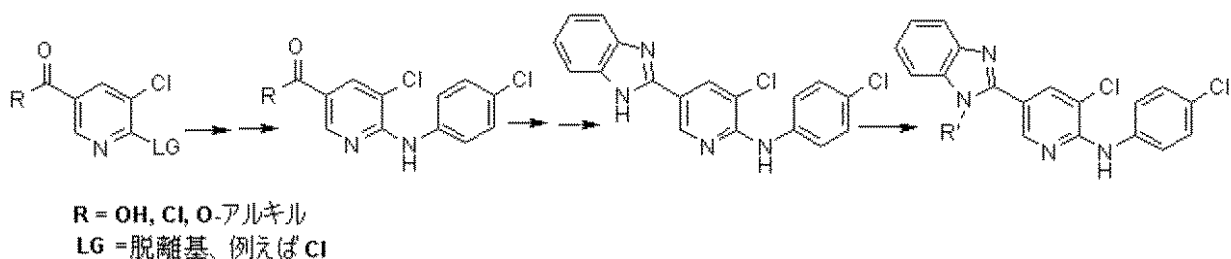
【0070】

本発明の化合物を形成するための合成例を以下に示すとともに、実施例の項で例証している。

【0071】

一般的合成例1

【化28】



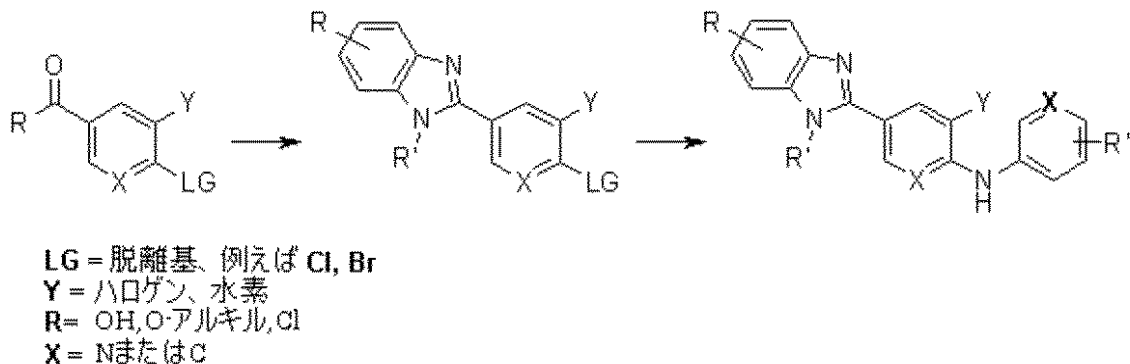
10

20

【0072】

一般的合成例2

【化29】

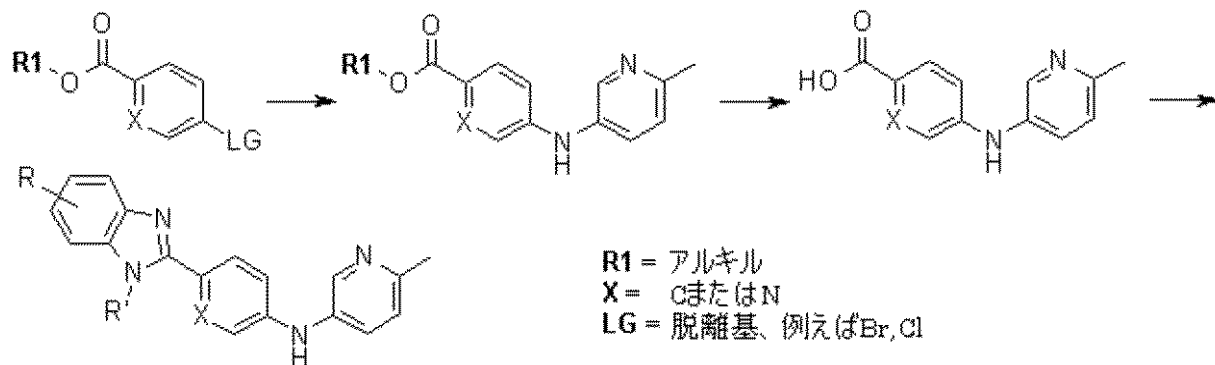


30

【0073】

一般的合成例3

【化30】

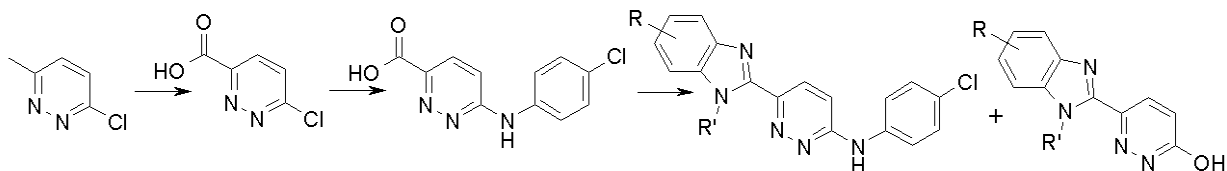


40

【0074】

一般的合成例4

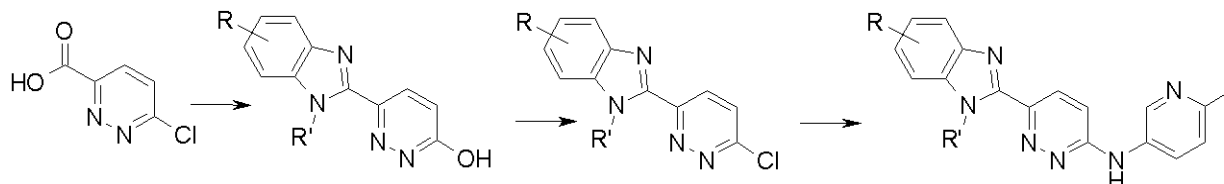
【化 3 1】



【0075】

一般的合成例5

【化 3 2】

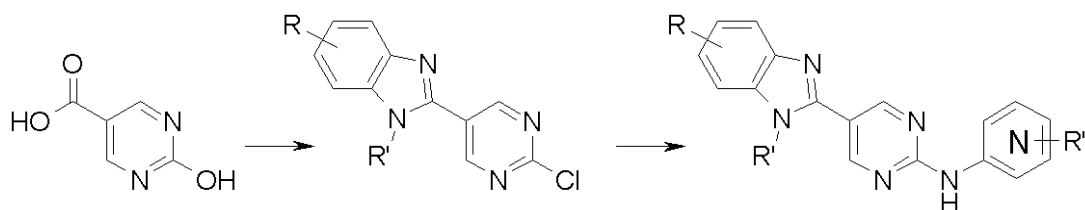


10

【0076】

一般的合成例6

【化 3 3】

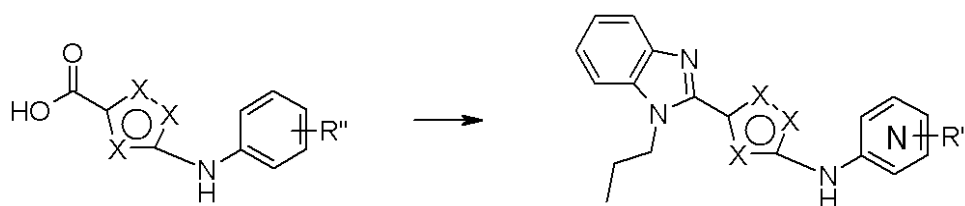


20

【0077】

一般的合成例7

【化 3 4】



30

【0078】

上記説明の個別の反応ステップに以下の考慮事項が適用される。

【0079】

a) 1つ以上の官能基、例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトは、出発物質内で、保護基により保護される必要がある場合がある。使用した保護基が、既に先駆物質内に存在することもあり、関係する官能基を、望ましくない二次反応、例えば、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解、および類似した反応から保護すべきである。保護基が、たやすく、すなわち、望ましくない二次反応なしに、一般には加溶媒分解、還元、光分解により、または例えば生理学的条件と類似した条件下での酵素活性により、除去に適していること、さらにそれらが最終産物中に存在しないことは、保護基の性質である。専門家は、本書で上述および後述の反応でどの保護基が適切であるかが分かっているか、または簡単に確立できる。こうした官能基のこうした保護基による保護、保護基それ自体、およびそれを除去する反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemist

40

50

ry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982、およびJochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974などの標準的参考文献に説明されている。

【0080】

b) 酸性添加塩は、遊離塩基から既知の方法で製造でき、またその逆もまた同じである。光学的に純粋な形態にある式 (I)、(II)、(III) および (IV) の化合物は、対応するラセミ化合物から既知の手順により獲得できる (例えば、鏡像異性の基質を持つHPLC) 。別の方法として、光学的に純粋な出発物質を使用しうる。

10

【0081】

c) ジアステレオマーの混合物などの立体異性混合物は、それ自体が既知の方法により、適切な分離方法でその対応する異性体に分離できる。例えば、ジアステレオマー混合物は、分別結晶化、クロマトグラフィー、溶媒分配、および類似した手順により、その個別のジアステレオマーに分離できる。この分離は、出発化合物のレベルで、または式 (I) 化合物自体でのいずれでも起こりうる。エナンチオマーは、ジアステレオマー塩の生成により、例えばエナンチオマ的に純粋なキラル酸による塩の生成により、またはクロマトグラフ基質とキラル配位子を用いた例えばHPLCによるなどのクロマトグラフィーの手段により、分離しうる。

20

【0082】

d) 上記内容を実施するための適切な希釈剤は、特に不活性の有機溶媒である。これには、特に、脂肪族、脂環式または芳香族、任意にハロゲン化した炭化水素類 (例えば、ベンジン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、石油エーテル、ヘキサン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素など)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはエチレングリコールジメチルエーテルまたはエチレングリコールジエチルエーテルなど)、ケトン類 (アセトン、ブタノンまたはメチル イソブチル ケトンなど)、ニトリル類 (アセトニトリル プロピオニトリルまたはブチロニトリルなど)、アミド類 (N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-ホルムアニリド、N-メチル-ピロリドンまたはヘキサメチルリン酸トリアミドなど、エステル類 (酢酸メチルまたは酢酸エチルなど)、スルホキシド (ジメチルスルホキシドなど)、アルコール類 (メタノール、エタノール、n-またはi-プロパノール、エチレングリコール モノメチルエーテル、エチレングリコール モノエチルエーテル、ジエチレングリコール モノメチルエーテル、ジエチレングリコール モノエチル エーテルなど) が含まれる。さらに、希釈剤の混合物を使用することもできる。出発物質に応じて、反応条件および助剤、水または水を含む希釈剤が、適切でありうる。出発物質を希釈剤として同時に使用することも可能である。

30

【0083】

e) 反応温度は、比較的広範囲で変化しうる。一般に、この処理は、0℃～150℃の温度で実施され、好ましくは10℃～120℃である。脱プロトン反応は、比較的広範囲で変化しうる。一般に、この処理は、-150℃～+50℃の温度で実施され、好ましくは-75℃～0℃である。

40

【0084】

f) 反応は、一般的に大気圧下で実施される。ただし、一般には0.1 bar～10 barの高圧または減圧下で、本発明による処理を実施することも可能である。

【0085】

g) 出発物質は、一般に凡その等モル量で使用される。ただし、成分の一つを、比較的大量に過剰に使用することも可能である。反応は、一般に適切な希釈剤中、反応助剤の存在下で実行され、反応混合物は一般に、要求される温度で一定時間数のあいだ攪拌される

50

。

【0086】

h) 後処理は、慣習的な方法により実施される（調製例の項を参照のこと）。

【0087】

i) 上記の処理に従い得られた式（I）、（II）、（III）および（IV）の化合物は、従来の方法で別の化合物式（I）、（II）、（III）および（IV）に変換しうる。

【0088】

式（I）、（II）、（III）および（IV）の化合物およびその医薬品として容認できる酸性添加塩は、これ以降は本発明の薬剤と呼ぶが、有益な薬理学的性質を示し、よって医薬品として有用である。

【0089】

特に、本発明の薬剤は、ヒト代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）での顕著かつ選択的な調節作用、特に拮抗作用を示す。これは、生体外、例えば、組換えヒト代謝型グルタミン酸受容体、特にmGluR5などそのPLC結合サブタイプで、L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995), P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)による作動薬誘発による細胞内のCa²⁺濃度上昇の阻害の測定、またはT. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996)およびそれに引用された資料に記載されている作動薬誘発によるイノシトールリン酸代謝回転の上昇が阻害された範囲の決定などの異なる手順を用いて決定しうる。ヒトmGluRサブタイプの分離および発現は、米国特許第5,521,297号に記載がある。選択した本発明の薬剤では、作動薬（グルタミン酸塩またはキスカル酸など）誘発による細胞内のCa²⁺濃度の上昇、または作動薬（グルタミン酸塩またはキスカル酸など）誘発によるイノシトールリン酸代謝回転を阻害するためのIC₅₀値が示されている（約0.1nM～約50 μMのhmGluR5aを発現する組換え細胞で測定）。

【0090】

よって、本発明の薬剤は、不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害、胃腸および尿路の障害、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の予防、治療または進行の遅延に有用である。

【0091】

不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害には、例えば、てんかん重積状態後の神経細胞保護を含めたてんかん発作、脳虚血、特に急性虚血、眼の虚血性疾患、局在性または全身性の痙攣などの筋痙攣、皮膚疾患、肥満障害および、特に、痙攣または疼痛がある。

。

【0092】

胃腸管の障害には、胃食道逆流症（GERD）、機能性胃腸障害および術後イレウスが含まれる。

機能性胃腸障害（FGID）は、従来の診断方法を用いて器質的原因のない腹部症状に伴う慢性または再発性の状態として定義される。多くのFGIDで見られる主症状は、内臓痛および／または不快感である。FGIDには、機能性消化不良（FD）、機能性胸やけ（GERDの一部）、過敏性腸管症候群（IBS）、機能性腹部膨満、機能性下痢症、慢性の便秘、胆道の機能性障害のほか、Gut 1999; Vol. 45 Suppl. IIによるその他の状態が含まれる。特に興味深い障害は、GERDである。

【0093】

術後イレウスは、腹部手術後の一過性のGI運動の障害による腸内容物の反口側通過の不良と定義される。

【0094】

尿路の障害は、尿路の機能性障害および／または不快感／疼痛に伴う状態を含む。尿路の障害の例としては、限定されないものの、失禁、良性前立腺過形成、前立腺炎、排尿筋過反射、排尿出口部閉塞、尿意頻数、夜間多頻尿症、尿意逼迫、過活動膀胱（OAB）、骨盤過敏症、急迫性尿失禁、尿道炎、前立腺痛、膀胱炎、特発性膀胱知覚過敏およびこれに

10

20

30

40

50

類するものが含まれる。OABは、尿失禁を伴うか伴わないかによらず、切迫により特徴付けられる症候群で、通常は排尿頻度の増加および夜間多頻尿を伴う。

【0095】

mGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害には、例えば、パーキンソン病、パーキンソン症ジスキネジア（Lドーパ誘発性ジスキネジアなど）、神経遮断薬誘発性ジスキネジア（遅発性ジスキネジアなど）、チック障害、トゥレット症候群、レストレスレッグ症候群、周期性四肢運動症候群、老人性痴呆症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および脆弱X染色体症候群などの急性、外傷性および慢性の神経系の変性過程のほか、物質に関連した障害や、精神分裂症、情動障害および不安障害などの精神疾患、注意欠陥障害、ならびにこれらおよびその他のCNS障害に伴う認知機能障害がある。物質に関連した障害には、薬物乱用、薬物依存および薬物禁断障害（ニコチン禁断症状など）が含まれる。不安障害には、恐慌性障害、社会恐怖症および特定恐怖症、不安、強迫性障害（OCD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）および全般性不安障害（GAD）が含まれる。情動障害には、抑うつ性（大うつ病、胸腺機能不全、うつ病性障害NOS）および双極性の障害（双極性I型およびII型障害）が含まれる。これらおよびその他のCNS障害に伴う認知機能障害には、注意集中や覚醒状態、実行機能および記憶（例えば作業記憶およびエピソード記憶）の欠損および異常が含まれる。mGluR5により全面的もしくは部分的に媒介されるその他の障害には、疼痛およびかゆみがある。

10

【0096】

特に興味深い障害は、Lドーパ誘発性のパーキンソン症ジスキネジアである。

20

【0097】

本発明の薬剤、特にP群で定義した薬剤は、パーキンソン症ジスキネジア（Lドーパ誘発性のパーキンソン症ジスキネジアなど）の治療、予防または進行の遅延に有用である。パーキンソン症ジスキネジアは、限定はされないものの、よくドーパミンの前駆物質の一つであるレボドパ（Lドーパ）を用いたパーキンソン病の治療の副作用として発生することがある。パーキンソン症ジスキネジアの特性には、遅くまとまりのない不随意運動の出現、震え、硬直および歩行の問題などの運動障害が含まれる。Lドーパで治療を受けた患者では、多くの場合パーキンソン病の症状が低減されたが、立っていることまたは座っていることさえも困難な状態の増大を経験している。Lドーパを長期間に渡り使用した後、大部分の患者はジスキネジアを発症している。

30

【0098】

ジスキネジアは、Lドーパでの治療サイクルのどの時点でも発生しうる。一態様において、本発明の化合物は、患者における血漿中Lドーパ濃度のピーク時に発生するジスキネジアの治療用である。一態様において、本発明の化合物は、患者における血漿中Lドーパ濃度が上昇または降下した時に発生するジスキネジア（二相性ジスキネジア）の治療用である。

【0099】

ジスキネジアは、Lドーパを服用していないパーキンソン病患者でも発症しうる。一態様において、本化合物は、非Lドーパ誘発性のパーキンソン症ジスキネジアの治療用である。

40

【0100】

本発明の薬剤、特にP群に定義した薬剤による治療は、パーキンソン症ジスキネジアに関連する特性の低減、例えば、限定はされないものの、不随意運動の規模の軽減、不随意運動の回数の低減、正常な作業を遂行する能力の改善、歩行能力の改善、ジスキネジア発症間の期間の延長などを含む。

【0101】

予防療法の場合には、本発明の薬剤、特にP群で定義される薬剤を、パーキンソン症ジスキネジアの発症を遅延または阻止するために使用することもできる。

【0102】

上記の適応症（状態および障害）について、適切な投薬量は、例えば、使用する化合物

50

、宿主、投与方法および治療対象の状態の性質や重症度などによって異なる。ただし、一般に、動物において満足のいく結果は、約0.01～約100 mg/kg体重の毎日の投薬量で得られ、好ましくは約0.1～約10 mg/kg体重（例えば1 mg/kg）で得られることが示されている。大型の哺乳類、例えばヒトでは、指示される毎日の投薬量は、約0.1～約1000 mg、好ましくは約1～約400 mg、最も好ましくは約10～約100 mgの範囲の本発明の薬剤を、例えば用量を最高1日4回に分けるなど、都合よく投与することである。

【0103】

本発明による使用において、本発明の薬剤、特にP群に定義した薬剤を、単一の活性薬剤としてまたは他の活性薬剤と組み合わせて、例えば、経口的（例えば、錠剤またはカプセルの形態で）、または非経口的（例えば注射液または懸濁液の形態で）といった何らかの通常の方法で投与することができる。

10

【0104】

Lドーパ誘発性のパーキンソン症ジスキネジアの場合には、本発明の薬剤、特にP群に定義した薬剤は、Lドーパおよびドーパ脱炭酸酵素阻害剤、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤、ドーパミン作動薬、モノアミン オキシダーゼ-B 阻害剤、アドレナリン作用薬、閉塞性気道障害治療薬、 β -遮断薬、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、アンジオテンシンII拮抗薬、抗コリン作用薬、抗コリンエステラーゼ、抗うつ剤、抗炎症薬、抗リウマチ薬、片頭痛治療薬、抗不安薬、バルビツル酸塩、バルビツル酸塩誘導体、ベラドンナアルカロイド、第三アミンおよびベンゾチアゼピン誘導体で構成される群から選択される少なくとも1つの活性薬剤と組み合わせられる。

20

【0105】

ドーパ脱炭酸酵素阻害剤は、例えば、カルビドパまたはベンセラジドである。カテコール-O-メチル基転移酵素阻害剤は、例えば、トルカポンまたはエンタカポンである。

ドーパミン作動薬は、例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、カベルゴリン、アポモルヒネまたはリスリドである。

モノアミン オキシダーゼ-B阻害剤は、例えば、セレギリン、ラサジリンである。

アドレナリン作用薬および／または閉塞性気道障害治療薬は、例えば、ブデソニドとフマル酸フォルモテロール、コンビベント、セレタイドダニ治療剤またはサルブタモールである。

30

【0106】

β -遮断薬は、例えば、アセブトロール、アセブトロール塩酸塩、アテノロール、ベタキシソロール、ベタキシソロール塩酸塩、ビソプロロール、ビソプロロール フマル酸塩、ビソプロロールヘミフマラート、カルベジロール、コソプト、レボブノロール塩酸塩、メトプロロール、メトプロロールコハク酸塩、メトプロロール酒石酸塩、プロプラノロール、プロプラノロール塩酸塩、ソタロール、ソタロール塩酸塩、テノレティック、チモロール、チモロールマレイン酸塩またはTimpiloである。

α -アドレナリン受容体拮抗薬は、例えば、アルフゾシン、アルフゾシン 塩酸塩、ドキサゾシン、ドキサゾシンメシル酸塩、タムスロシン、塩酸タムスロシン、テラゾシンまたはテラゾシン塩酸塩である。

40

【0107】

アンジオテンシンII拮抗薬は、例えば、カンデサルタンシレキセチル、イルベサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタンまたはバルサルタンである。

アンジオテンシンII拮抗薬の組み合わせは、例えば、プロプレスプラス、コディオバン、ハイザールまたはカルヴィアHCTである。

抗コリン作用薬は、例えば、イプラトロピウム臭化物または臭化チオトロピウムである。

抗コリンエステラーゼは、例えば、ドネペジル塩酸塩である。

【0108】

50

抗鬱薬は、例えば、アミトリプチリン、アミトリプチリン塩酸塩、塩酸ビュープロピオン、シタロプラム、シタロプラム臭化水素酸塩、シクロベンザプリン、シクロベンザプリン塩酸塩、エシタロプラム、シュウ酸エスシタロプラム、フルオキセチン、マレイン酸フルボキサミン、イミプラミン塩酸塩、ミルタザピン、パロキセチン、パロキセチン塩酸塩、セルトラリン、セルトラリン塩酸塩、トラゾドン、トラゾドン塩酸塩、ベンラファキシンまたはベンラファキシン塩酸塩である。

抗てんかん薬は、例えば、カルバマゼピン、クロナゼパム、ガバペンチン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリンまたはトピラマートである。

【0109】

抗炎症薬および／または抗リウマチ薬は、例えば、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、コルチゾン、コルチゾン酢酸塩、デソニド、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェン、ヒドロコルチゾン、インドメタシン、サリチル酸、トリウムシノロンアセトニド、アセクロフェナック、Aflexa、オルソテック、Carbager-plus、セレコキシブ、グルコサミン、グルコサミン硫酸塩、グルコサミンとコンドロイチン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ニメスリド、オステオ・バイ・フレックスまたはスリンダクである。

抗片頭痛製剤は、例えば、ナラトリプタン塩酸塩、リザトリプタンまたはスマトリプタンである。

【0110】

抗不安薬は、例えば、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロナゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ヒドロキシジン、ヒドロキシジン塩酸塩、ロラゼパム、オキサゼパムまたはテトラゼパムである。

バルビツル酸塩および／またはバルビツル酸塩誘導体は、例えば、フェノバルビタールまたはフェノバルビタールである。

ベラドンナアルカロイドおよび／または第三アミンは、例えば、ヒヨスチアミン硫酸塩である。

ベンゾジアゼピン誘導体および関連する薬物は、例えば、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロナゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、テトラゼパム、トリアゾラム、エスゾピクロン、ゾルピデム、ゾルピデム酒石酸塩またはゾピクロンである。

ベンゾチアゼピン誘導体は、例えば、ジルチアゼムまたはジルチアゼム塩酸塩である。

【0111】

本発明の一態様で、特定の組み合わせが使用される。前記組み合わせは、以下を含む；本発明の薬剤、特にP群に定義した薬剤、

Lドーパ、および

以下の群から選択される少なくとも1つの活性薬剤：

カルビドパ、ベンセラジド、トルカポン、エンタカポン、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール、カベルゴリン、アボモルヒネ、リスリド、セレギリン、ラサジリン、ブデソニドとフマル酸フォルモテロール、コンビベント、セレタイドダニ、サルブタモール、アセブトロール、アセブトロール塩酸塩、アテノロール、ベタキソロール、ベタキソロール塩酸塩、ビソプロロール、ビソプロロールフマル酸塩、ビソプロロールヘミフマラート、カルベジロール、コソプト、レボブノロール塩酸塩、メトプロロール、メトプロロールコハク酸塩、メトプロロール酒石酸塩、プロプラノロール、プロプラノロール塩酸塩、ソタロール、ソタロール塩酸塩、テノレティック、チモロール、チモロールマレイン酸塩、Timpilo、アルフゾシン、アルフゾシン塩酸塩、ドキサゾシン、ドキサゾシンメシル酸塩、タムスロシン、塩酸タムスロシン、テラゾシン、テラゾシン塩酸塩、カンデサルタンシレキセチル、イルベサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタン、バルサルタン、プロプレスプラス、コディオパン、ハイザール、カルヴェアHCT、イプラトロピウム臭化物、臭化チオトロピウム、ドネベジル塩酸塩、アミトリプチリン、アミトリプチリン塩酸塩、塩酸ビュープロピ

10

20

30

40

50

オン、シタロプラム、シタロプラム臭化水素酸塩、シクロベンザプリン、シクロベンザプリン塩酸塩、エシタロプラム、シュウ酸エスシタロプラム、フルオキセチン、マレイン酸フルボキサミン、イミプラミン塩酸塩、ミルタザピン、パロキセチン、パロキセチン塩酸塩、セルトラリン、セルトラリン塩酸塩、トラゾドン、トラゾドン塩酸塩、ベンラファキシン、ベンラファキシン塩酸塩、カルバマゼピン、クロナゼパム、ガバペンチン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、トピラマート、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、コルチゾン、コルチゾン酢酸塩、デソニド、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェン、ヒドロコルチゾン、インドメタシン、サリチル酸、トリウムシノロンアセトニド、アセクロフェナック、Aflexa、オルソテック、Carbager-plus、セレコキシブ、グルコサミン、グルコサミン硫酸塩、グルコサミンとコンドロイチン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ニメスリド、オステオ・バイ・フレックスまたはスリンダク。

【0112】

抗片頭痛製剤は、例えば、ナラトリブタン塩酸塩、リザトリブタン、スマトリブタン、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロナゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ヒドロキシジン、ヒドロキシジン塩酸塩、ロラゼパム、オキサゼパム、テトラゼパム、フェノバルビタール、フェノバルビタール、ヒヨスチアミン硫酸塩、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロナゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、テトラゼパム、トリアゾラム、エスゾピクロン、ゾルピデム、ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、ジルチアゼムおよびジルチアゼム塩酸塩である。

【0113】

有用な組み合わせの一例は、P群で定義した第一の本発明の薬剤、[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、Lドーパ、およびドーパ脱炭酸酵素阻害剤カルビドパである。

有用な組み合わせの別の例は、P群で定義した第一の本発明の薬剤、[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、Lドーパ、およびエンタカポンである。

有用な組み合わせの別の例は、P群で定義した第一の本発明の薬剤、[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、Lドーパ、エンタカポン、およびカルビドパである。

【0114】

本発明の薬剤は、偏頭痛の治療または予防にも有用でありうる。

【0115】

本発明の薬剤は、例えば、火傷、捻挫、骨折またはこれに類するものなど外傷の結果として起こる疼痛、炎症および／または浮腫、炎症性気道疾患（COPD、喘息、鼻炎など）、炎症性腸疾患、膀胱炎、ブドウ膜炎、炎症性皮膚疾患（乾癬または湿疹など）、関節リウマチなどの炎症性疾患のほか、例えば、胃腸管または子宮の痙攣の治療用（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎または痔炎の治療で）、または筋肉の痙攣および振戦の治療用（例えば、多発性硬化症、腱鞘炎、痛風、眼球の障害（緑内障など）、咳において）の平滑筋弛緩薬としての使用にも有用でありうる。

【0116】

本発明の薬剤は、認知障害および／または注意欠陥障害の治療にも有用でありうる。

認知機能障害には、注意集中や覚醒状態、実行機能および記憶（例えば作業記憶およびエピソード記憶）の欠損および異常が含まれる。認知機能障害に関連するその他の障害には、睡眠時呼吸障害（SRBD）、行動障害、情報処理能力の欠如および年齢関連性の障害が含まれる。

【0117】

さらに、認知障害および／または注意欠陥障害の範囲に収まる例には、注意欠陥多動障害（ADHD）、小児ADHD、成人ADHD、昼間過剰傾眠、睡眠時無呼吸、交代勤務者の睡眠-覚

10

20

30

40

50

醒サイクル障害、外傷性脳損傷、記憶および認知の問題を伴う神経変性障害（アルツハイマー病、レビー小体型認知症、老人性痴呆症、血管性痴呆、パーキンソン病など）、慢性疲労症候群、断眠または長時間覚醒を伴う疲労、年齢関連性の記憶および認知機能の低下（軽度の認知障害など）、気分障害を伴う認知障害（うつ病など）および不安、精神分裂症、ナルコレプシーを伴う日中の眠気などがある。

【0118】

その上、本発明の薬剤は、被験者の認知機能改善の治療または改善を提供する。「認知機能改善」という用語には、限定されないものの、認識機能改善、覚醒状態、疲労を和らげる効果、覚醒の改善、注意集中、記憶（作業記憶、エピソード記憶）、学習能力、反応時間、認知機能改善、昼間過剰傾眠、情報処理能力の欠如の回復、組織崩壊の改善、すなわち組織能力の組織スキル／レベルの改善などが含まれる。

10

【0119】

本発明の薬剤は、広汎性発達障害（PDD）の治療または予防にも有用でありうる。PDDは、社会化およびコミュニケーション能力の発達における遅延により特徴付けられる疾患群である。自閉症、アスペルガー症候群、小児期崩壊性障害、およびレット症候群、脆弱X染色体などの疾患はPDDの一部である。主な総体症状は、自閉症様の行動、反復性行動（OCD）で一部のケースでは易刺激性であり、およびADHSである。脆弱X染色体症候群は、全面的突然変異（精神遅滞、ADHD、自閉症、および不安）、部分的突然変異（振戦－失調、パーキンソン症、不安）といった、2つの異なる遺伝子型-表現型を持つ。特に興味深い障害は、脆弱X染色体症候群である。

20

【0120】

本発明の薬剤は、上記言及の状態および障害の予防に有用でありうる。

本発明の薬剤は、上記言及の状態および障害の治療に有用でありうる。

本発明の薬剤は、上記言及の状態および障害の進行の遅延に有用でありうる。

【0121】

上記言及の障害の治療における本発明の薬剤の有用性は、下記に示すものを含め、様々な標準的試験で確認できる。

【0122】

不安における本発明の薬剤の活性は、マウスでのストレス誘発性の高熱症などの標準モデルで決定できる[A. Lecci et al., Psychopharmacol. 101, 255-261を参照のこと]。約0.1～約30 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、ストレス誘発性の高熱症が回復している。

30

【0123】

約4～約50 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、フロイント完全アジュバント（FCA）誘発性の痛覚過敏の回復が示されている[J. Donnerer et al., Neuroscience 49, 693-698 (1992) およびC.J. Woolf, Neuroscience 62, 327-331 (1994)を参照のこと]。

【0124】

GERDにおける本発明の薬剤の活性は、イヌにおける胃の膨張誘発性の一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）などの標準モデルで例証できる。約0.03～約10 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、TLESRの発生が低減される。

40

【0125】

機能性消化不良における本発明の薬剤の活性は、犬における空腹時の胃緊張および食物に対する胃の適応モデルで例証できる。約0.03～約10 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、空腹状態時に胃の容積が増大し、胃緊張の低減を示されている。

【0126】

内臓過敏痛における本発明の薬剤の活性は、Tarrerias, A. et al., Pain (2002) 100: 91-97、Schwetz, I. et al., Am. J. Physiol. (2005) 286: G683-G691、La, J. et al., World J. Gastroenterol. (2003) 9: 2791-2795による修正された方法に従い、標準ラットモデルにおいて例証できる。約0.03～約30 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明

50

の薬剤により、誇張された腹部横紋筋の収縮が低減され、内臓抗侵害受容性活性が示されている。

【0127】

膀胱の内臓感覚／内臓痛における本発明の薬剤の活性は、Ness TJ and Elhefni H. J Urol. (2004) 171:1704-8による修正された方法に従い、標準マウスモデルにおいて例証できる。約0.3～約30 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、EMG（内臓運動）反応が低減され、内臓抗侵害受容性および／または感受性低下が示されている。

【0128】

過活動膀胱および急迫性尿失禁における本発明の薬剤の活性は、Tagaki-Matzumoto et al J. Pharmacol. Sci. (2004) 95 : 458-465による修正された方法に従い、ラットにおける標準的な膀胱内圧測定モデルで例証できる。約0.03～約10 mg/kgの経口投与用量で、選択した本発明の薬剤により、膀胱の収縮を誘発する閾値量が増加し、膀胱機能障害を伴う状態の治療の潜在性が示されている。

【0129】

上記の全ての適応症について、当然ながら適切な投薬量は、例えば、使用する化合物、宿主、投与方法および治療対象の状態の性質や重症度などによって異なる。ただし、一般に、動物において満足のいく結果は、約0.05～約100 mg/kg動物体重の毎日の投薬で得られることが示されている。大型の哺乳類、例えばヒトでは、指示される毎日の投薬量は、約5～約1500 mg、好ましくは約10～約1000 mgの化合物を、例えば用量を最高1日4回に分けたり、または持続放出の形態とするなど、都合よく投与することである。

【0130】

上記に従い、本発明は、本発明のさらなる態様において、不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害の治療、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の治療における薬剤としての用途の本発明の薬剤も提供する。

【0131】

また、本発明は、不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害の治療、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の治療における本発明の薬剤の用途を提供する。

【0132】

さらなる態様において、本発明は、式（I）、（II）、（III）、（IV）および（V）の化合物の代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5の修飾因子（「mGluR5 - 修飾因子」）としての用途を提供する。

【0133】

その上、本発明は、不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害の治療、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の治療用に設計された医薬組成物の製造のための本発明の薬剤の用途を提供する。

【0134】

その上、本発明は、不規則なグルタミン酸シグナル伝達に伴う障害、胃腸および尿路の障害、およびmGluR5の全面的もしくは部分的な媒介による神経系障害の予防、治療または進行の遅延のための本発明の薬剤を提供する。

【0135】

さらなる態様において、本発明はmGluR5による全面的または部分的に媒介された障害の治療方法に関連し、この方法は、そうした治療を必要とする温血生物体への治療的に有効な量の本発明の薬剤の投与を含む。

【0136】

その上、本発明は、1つ以上の薬学的担体または1つ以上の医薬品として容認できる希釈剤と関連した本発明の薬剤を含む医薬組成物に関連する。

【0137】

本発明による医薬組成物は、温血動物（ヒトおよび動物）への経腸的（経鼻、直腸または経口など）、または非経口的（筋肉内または静脈内など）な投与のための組成であるが

10

20

30

40

50

、これは有効な用量の薬理学的有効成分のみで、または有意な量の医薬品として容認できる担体と共に含む。有効成分の用量は、温血動物の種、体重、年齢および個別の状態、個別の薬物動態学的データ、治療の対象となる病気および投与方法に依存する。

【0138】

医薬組成物は、凡そ1%～凡そ95%、好ましくは凡そ20%～凡そ90%の有効成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、座薬、糖衣錠、錠剤またはカプセルといった形態などの単位用量の形態としうる。

【0139】

本発明の医薬組成物は、それ自体が既知の方法で、例えば従来の溶解、凍結乾燥、混合、顆粒化または調合過程により調製される。

10

【0140】

実施例の化合物が好ましい。

【0141】

さらに、適切に同位体標識化された本発明の薬剤は、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5 (mGlu5受容体) の選択的標識化のための、組織病理学的標識化薬剤、造影剤および／または生物マーカー（以降「マーカー」とする）としての、有益な性質を示す。さらに具体的には、本発明の薬剤は、生体外でまたは生体内での、中枢性および末梢性のmGlu5受容体の標識化のためのマーカーとして有用である。特に、適切に同位体標識化された本発明の化合物は、PETマーカーとして有用である。こうしたPETマーカーは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F から構成される群から選択される1つ以上の原子で標識化される。

20

【0142】

よって、本発明の薬剤は、例えば、mGlu5受容体で作用する薬物の受容体占有のレベルの決定に、またはmGlu5受容体の不均衡または機能不全の結果生じる疾患の診断目的で、またそうした疾患の薬物療法の有効性の観察用に有用である。

【0143】

上記に従い、本発明は、神経画像処理用のマーカーとして使用する本発明の薬剤を提供する。

【0144】

さらなる態様において、本発明は、本発明の薬剤を含む生体内でおよび生体外でのmGlu5受容体が関与する脳および抹消神経系の構造の標識化のための組成を提供する。

30

【0145】

さらなる態様において、本発明は、生体内でおよび生体外でのmGlu5受容体が関与する脳および抹消神経系の構造の標識化のための方法を提供し、これは本発明の薬剤による脳組織との接触を含む。

【0146】

本発明の方法は、本発明の薬剤により標的の構造が標識化されたかの判断を目的としたさらなる手順から構成されうる。前記のさらなる手順は、ポジトロン放出断層撮影法 (PET) または単一光子放出型コンピュータ断層撮影法 (SPECT)、または放射性照射の検出ができる何らかの装置を使用して、標的の構造を観察することにより達成しうる。

【実施例1】

40

【0147】

以下の非限定的な例は、本発明を例証する。使用する略語のリストを下記に掲載する。

AcOH	酢酸
aq	水溶液
BOC	tert-ブトキシカルボニル
n-BuLi	n-ブチルリチウム
DMF	N, N'-ジメチルホルムアミド
AcN	アセトニトリル
BINAP	(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
DCE	1,2-ジクロロエタン

50

DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	エチル酢酸塩	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
h	時間	
hex	ヘキサン	10
HCl	塩酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
min	分	
Mp	融点	
MS	質量分析	
MTBE	メチル-tert.-ブチルエーテル	
NMP	N-メチル-ピロリドン	
org	有機	
pH	pH値	
PPA	ポリリン酸	20
p-TsOH	パラトルエンスルホン酸	
R _f	維持因子（薄層クロマトグラフィー）	
RT	室温	
t _R	保持時間	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー	

【0148】

UPLC特異性 30

サンプルマネージャーおよびPDA検出器を装備し、220～400 nmの範囲の波長で動作するWaters社Acquityシステム。カラム：Acquity UPLC BEH C₁₈ (1.7 μm、50x2.1 mm)、温度：35℃、流速：0.6 mL min⁻¹。溶出剤：水 + 0.1% TFA / アセトニトリル + 0.1% TFA、95/5から0/100まで2分間。

【0149】

HPLC特異性

システム1： Agilent 1100シリーズ、LC-MSDおよびAgilent Zorbax SB-C18 3x30mm 1.8 μm

カラムは、水 + 0.05% TFA / アセトニトリル + 0.05% TFAの勾配が100/0～0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100～90/10 (0.25') で、流量0.7 ml/min、35℃で溶出。 40

システム2： Agilent 1100シリーズ、LC-MSDおよびAgilent Zorbax SB-C18 3x30mm 1.8 μm

カラムは、水 + 0.05% TFA / アセトニトリル + 0.05% TFAの勾配が90/10～0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100～70/30 (0.25') で、流量0.7 ml/min、35℃で溶出。

システム3： Agilent 1100シリーズ、LC-MSDおよびAgilent Zorbax SB-C18 3x30mm 1.8 μm

カラムは、水 + 0.05% TFA / アセトニトリル + 0.05% TFAの勾配が70/30～0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100～60/40 (0.25') で、流量0.7 ml/min、35℃で溶 50

出。

システム4: Agilent 1100シリーズ、LC-MSDおよびAgilent Zorbax SB-C18 3x30mm 1.8 μ m

カラムは、水 + 0.05% TFA / アセトニトリル + 0.05% TFAの勾配が60/40~0/100 (3.25 ') - 0/100~60/40 (0.25 ') で、流量0.7 ml/min、35°Cで溶出。

システム5: Agilent 1100シリーズ、LC-MSDおよびAgilent Zorbax SB-C18 3x30mm 1.8 μ m

カラムは、水 + 0.05% TFA / アセトニトリル + 0.05% TFAの勾配が30/70~0/100 (3.25 ') - 0/100 (0.75 ') - 0/100~90/10 (0.25 ') で、流量0.7 ml/min、35°Cで溶出。

10

【0150】

非置換および置換N-アルキル-ベンゼン-1,2-ジアミンの基本要素は、文献の手順に従い、または下記に説明のとおり調製できる。

【0151】

N-エチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[J. T. Ralph, Synth. Comm. (1989) 19, 7-8, 1381-1387]

N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[J. T. Ralph, Synth. Comm. (1989) 19, 7-8, 1381-1387]

N-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[J. T. Ralph, Synth. Comm. (1989) 19, 7-8, 1381-1387]

20

N-ペンチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[J. T. Ralph, Synth. Comm. (1989) 19, 7-8, 1381-1387]

N-イソブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[Y.-M. Legrand, M. Gray, G. Cooke, V. M. Rotello, J. Am. Chem. Soc. (2003) 125, 51, 15789-15795]

【0152】

N-1-プロピル-4-トリフルオロメチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

1-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼン (4 ml、27.0 mmol) およびプロピルアミノ (6.7 ml、80.0 mmol) をEtOH (6 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、密封した試験管内で130°Cに18時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピル-アミン (6.92 g) が得られたが、これを無水THF (100 ml) で希釈し、Pd/C (10%、500 mg) で処理した。混合物を、H₂下で室温で3時間攪拌した後、濾過し、真空内で濃縮させると、望ましい生成物 (6.7 g、定量的) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.044 min、MS (ES+) : 219 [M+1]。

30

【0153】

4-メチル-N-1-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

[H. Goeker, C. Kus, D. W. Boykin, S. Yildiz, N. Altanlar, Bioorg. Med. Chem. (2002), 10, 2589-2596]

40

【0154】

4-メチル-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

2-クロロ-4-メチル-1-ニトロ-ベンゼン (3.54 g、20.0 mmol) およびプロピルアミノ (5.0 ml、60.0 mmol) をEtOH (5 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、密封した試験管内で130°Cに96時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(5-メチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (3.55 g) が得られたが、これを無水THF (100 ml) で希釈し、Pd/C (10%、500 mg) で処理した。混合物を、H₂下で室温で1時間攪拌した後、濾過し、真空内で濃縮させた。フラッシュクロマトグラフィー (10:0~80:20) による精製により、望ましい生成物

50

(2.14 g、72%) が得られた。HPLC (システム2、30-100% CH₃CN) : t_R = 0.414 min、MS (ES+) : 165 [M+1]。

【0155】

3-メチル-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

2-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-ベンゼン (3.54 ml、26.2 mmol) およびプロピルアミノ (6.57 ml、78.8 mmol) をEtOH (5 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、密封した試験管内で140℃に192時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。シリカ (Hex/EtOAc 100:0~90:10) 上で濾過したところ、(2-メチル-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (2.6 g、13.4 mmol) が得られたが、これを無水THF (100 ml) で希釈し、Pd/C (10%、260 mg) で処理した。混合物を、H₂下で室温で1時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (2.03 g、92%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.075 min、MS (ES+) : 165 [M+1]。

10

【0156】

3-メチル-N-1-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(3-メチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (3.8 g、19.6 mmol) をTHF (100 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%、250 mg) で処理し、混合物をH₂下で室温で15時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (493 mg、15%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.255 min、MS (ES+) : 165 [M+1]。

20

【0157】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

(3-メチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

1-ブromo-3-メチル-2-ニトロ-ベンゼン (4.45 g、20.0 mmol) およびプロピルアミノ (5.0 ml、60.0 mmol) をEtOH (5 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、マイクロ波オーブン内で160℃で7.5時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(5-メチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (3.87 g、99%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.477 min、MS (ES+) : 195 [M+1]。

30

【0158】

3.4-ジメチル-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

2-フルオロ-3,4-ジメチル-1-ニトロ-ベンゼン (3.38 g、20.0 mmol) およびプロピルアミノ (5.0 ml、60.0 mmol) をEtOH (5 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、マイクロ波オーブン内で150℃で30分加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(2,3-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (4.08 g、19.6 mmol) が得られたが、これを無水THF (100 ml) で希釈し、Pd/C (10%、500 mg) で処理した。混合物を、H₂下で室温で30分攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (3.11 g、91%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 0.398 min、MS (ES+) : 179 [M+1]。

40

【0159】

3.5-ジメチル-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (355 mg、1.70 mmol) をTHF (20 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%、50 mg) で処理し、混合物をH₂下で室温で18時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (217 mg、71%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.419 min、MS (ES+) : 179 [M+1]。

50

【0160】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

N-(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド (950 mg、3.80 mmol) を水 (1 ml) に入れた懸濁液を、濃縮 H_2SO_4 (15 ml) を滴下して処理した後、混合物を 140°C に24時間加熱した。次に混合物を氷/水に注ぎ、EtOAcで抽出した。混合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (355 mg、45%) が得られた。HPLC (システム4、40-100% CH_3CN) : $t_R = 3.149$ min、MS (ES+) : 209 [M+1]。

10

【0161】

N-(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド

N-(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-アセトアミド (2.0 g、9.61 mmol) [F. Kanetani, H. Yamaguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. (1981), 54, 10, 3048-3058] を無水THF (25 ml) に溶かした溶液を、 0°C に冷却し、NaH (油中60%、876 mg、21.9 mmol) で処理した。混合物を室温まで1時間温めた後、再び 0°C まで冷却し、1-ヨードプロパン (1.60 ml、16.1 mmol) で処理した。溶液を室温まで温め、18時間攪拌した。次に、溶液を 60°C まで6時間温めた後、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。混合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~75:25) による精製により、N-(2,4-ジメチル-6-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド (951 mg、40%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : $t_R = 2.700$ min、MS (ES+) : 251 [M+1]。

20

【0162】

4,5-ジメチル-N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(4,5-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (2.2 g、10.6 mmol) をTHF (75 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%、250 mg) で処理し、混合物を H_2 下で室温で96時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (1.25 g、66%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH_3CN) : $t_R = 2.421$ min、MS (ES+) : 179 [M+1]。

30

【0163】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

(4,5-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

1-クロロ-4,5-ジメチル-2-ニトロ-ベンゼン (3.75 g、20.0 mmol) およびプロピルアミノ (5.0 ml、60.0 mmol) をEtOH (5 ml) および水 (1 ml) に溶かした溶液を、マイクロ波オープン内で 150°C で4時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(4,5-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (2.26 g、54%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : $t_R = 3.650$ min、MS (ES+) : 209 [M+1]。

40

【0164】

3,6-ジメチル-N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (700 mg、3.36 mmol) をTHF (15 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%、100 mg) で処理し、混合物を H_2 下で室温で72時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (508 mg、85%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH_3CN) : $t_R = 2.430$ min、MS (ES+) : 179 [M+1]。

【0165】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

N-(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド (2.5 g、9.99 mmol)

50

を水 (2 ml) に入れた懸濁液を、濃縮 H_2SO_4 (20 ml) を滴下して処理した後、混合物を 140°C に48時間加熱した。次に混合物を氷/水に注ぎ、EtOAcで抽出した。混合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~50:50) による精製により、(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (702 mg, 34%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : $t_R = 3.423$ min, MS (ES+) : 209 [M+1]。

【0166】

N-(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド

N-(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-アセトアミド (3.0 g, 14.4 mmol) [H. Suzuki, A. Tatsumi, T. Ishibashi, T. Mori, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1985) 339-343] を無水DMF (75 ml) に溶かした溶液を、 0°C に冷却し、NaH (油中60%, 1.15 g, 28.8 mmol) で処理した。混合物を室温まで1時間温めた後、再び 0°C まで冷却し、1-ヨードプロパン (4.30 ml, 43.2 mmol) で処理した。溶液を室温まで温め、18時間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。混合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~50:50) による精製により、N-(3,6-ジメチル-2-ニトロ-フェニル)-N-プロピル-アセトアミド (2.53 g, 70%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : $t_R = 2.579$ min, MS (ES+) : 251 [M+1]。

【0167】

4,5-ジフルオロ-N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(4,5-ジフルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.0 g, 4.44 mmol) を無水THF (50 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%, 198 mg) で処理し、混合物を H_2 下で室温で17時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~75:25) による精製により、望ましい生成物 (500 mg, 60%) が得られた。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 0.898$ min, TLC (Hex/EtOAc 1:1) : $R_f = 0.65$ 。

【0168】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

(4,5-ジフルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

1,2,4-トリフルオロ-5-ニトロ-ベンゼン (2.0 g, 11.2 mmol)、プロピルアミノ (1.31 ml, 15.7 mmol)、 K_2CO_3 (2.01 g, 14.5 mmol) の無水THF (60 ml) 中の混合物を、室温で18時間攪拌した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を鹹水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(4,5-ジフルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.03 g, 43%) が得られた。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 1.669$ min, TLC (Hex/EtOAc 9:1) : $R_f = 0.53$ 。

【0169】

4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(5-フルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (4.6 g, 23.2 mmol) を無水THF (75 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%, 250 mg) で処理し、溶液を H_2 下で室温で96時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 80:20~4:-1.2) による精製により、4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (3.14 g, 80%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH_3CN) : $t_R = 2.394$ min, MS (ES+) : 169 [M+1]。

【0170】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

(5-フルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

2,4-ジフルオロ-ニトロ-ベンゼン (2.19 ml, 20.0 mmol)、プロピルアミノ (2.33 ml, 27.9 mmol)、 K_2CO_3 (3.59 g, 26.0 mmol) の無水THF 中の混合物を、室温で18時間攪拌した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~90:10) による精製により、(5-フルオロ-2-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (4.67 g,

定量的) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.291 min、MS (ES+) : 199 [M+1]。

【0171】

3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (2.15 g、10.0 mmol) を無水THFに溶かした溶液を、Pt/C (5%、0.1 g) で処理し、混合物をH₂下で室温で8時間攪拌した。次に、混合物をセライト上で濾過し、真空内で濃縮させると、3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (1.8 g、97%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.976 min、MS (ES+) : 185 [M+1]。

【0172】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

1,2-ジクロロ-3-ニトロ-ベンゼン (4.0 g、20.8 mmol) をDMSO (20 ml) に溶かした溶液を、プロピルアミノ (7.2 ml、87.0 mmol) で処理し、混合物を100℃まで90分間加熱した。溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させて、(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (4.3 g、96%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.727 min、MS (ES+) : 215 [M+1]。

【0173】

3-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(2-フルオロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.90 g、9.59 mmol) を無水THF (25 ml) に溶かした溶液を、Pd/C (10%、250 mg) で処理し、溶液をH₂下で室温で96時間攪拌した。次に、混合物をセライト上で濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、3-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (791 mg、49 %) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 1.683 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.38。

【0174】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

(2-フルオロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

2-フルオロ-6-ニトロ-フェノール (1.00 g、6.37 mmol) をアセトン (18 ml) に溶かした溶液をK₂CO₃ (880 mg、6.37 mmol) で処理し、20分間室温で攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン無水物 (1.07 ml、6.36 mmol) を滴下して加えた。混合物を4時間室温で攪拌し、Et₂Oで希釈し、0.1N NaOH水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-フルオロ-6-ニトロ-フェニルエステル (0.75 g、ca. 40 %) が褐色がかった液体として得られたが、これをそのまま次の手順で使用した。

【0175】

トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-フルオロ-6-ニトロ-フェニルエステル (12.04 g、38.7 mmol) をNMP (20 ml) に溶かした溶液を、プロピルアミノ (3.55 ml、42.6 mmol) で処理し、130℃まで18時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、Et₂Oで希釈し、水で2回洗浄した。次に有機層を真空内で濃縮させて、濃褐色の液体が得られたが、これをフラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 90:10) で精製して、(2-フルオロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.94 g、25 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.417 min、MS (ES+) : 199 [M+1]。

【0176】

3-クロロ-5-ヨード-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン

(2-クロロ-4-ヨード-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.60 g、4.70 mmol) をEtOH (15 ml) に溶かした溶液を、SnCl₂·2H₂O (2.16 g、9.38 mmol) で処理し、混合物を加熱し90分間還流させた。混合物を室温まで冷まし、Et₂Oで希釈し、2N NaOH水溶液および水で洗浄した。水相をEtOAcで抽出した後、混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過

10

20

30

40

50

し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (1.37 g、94 %) が褐色の油として得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.087 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.40.

【0177】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

(2-クロロ-4-ヨード-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

Ag₂SO₄ (1.44 g、4.61 mmol) およびヨウ素 (1.18 g、4.63 mmol) をEtOH (30 ml) に入れた懸濁液を、室温で15分間攪拌した後、(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.00 g、4.61 mmol) で処理し、さらに2時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾過物を真空内で濃縮した。残留物をEtOAcに取り、10% Na₂S₂O₃水溶液および水で洗浄した。水相をEtOAcで抽出した後、混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 95:5) による精製により、(2-クロロ-4-ヨード-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (1.65 g、定量的) が得られた。HPLC (システム4、40-100% CH₃CN) : t_R = 3.821 min、TLC (Hex/EtOAc 19:1) : R_f = 0.58。

10

【0178】

(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン

1,2-ジクロロ-3-ニトロ-ベンゼン (38.8 g、200 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (100 ml) に溶かした溶液を、0℃に冷却し、プロピルアミノ (70.0 ml、839 mmol) を滴下して加えた。次に、混合液を100℃まで3時間温めた。次に、混合物を室温まで冷まし、Et₂Oで希釈し、水で洗浄した。次に、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。蒸留 (0.1 トル、103-107℃) による精製により、(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-プロピル-アミン (39.9 g、93 %) が得られた。HPLC (システム4、40-100% CH₃CN) : t_R = 3.074 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.64。

20

【0179】

実施例1: [3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン

[5-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン (160 mg、0.45 mmol) を無水DMF (4 ml) に入れた混合物を、NaH (13 mg、0.49 mmol) で処理し、溶液を室温で30分間攪拌してから、ヨードメタン (57 μ l、0.90 mmol) を加えた。攪拌を1時間続け、水を加えて反応物を急冷した。混合物をEtOAcで抽出し、混合した有機層を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させると、黄褐色の固体が得られたが、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~95:5) で精製し、望ましい生成物 (89 mg、54%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.218 min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : R_f = 0.90。

30

【0180】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

[5-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン

5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (454 mg、1.60 mmol) および1,2-フェニレンジアミン (210 mg、1.92 mmol) をPPA (5 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で210℃まで5分間加熱した。混合物を水に注ぎ、2N NaOH水溶液で塩基性のpH 8にし、EtOAcで抽出した。次に、混合した有機層を乾燥させ、真空内で濃縮させて、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 80:20~60:40) で精製して、[5-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン (348 mg、61%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.212 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.68。

40

【0181】

5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸

5,6-ジクロロニコチン酸 (4.0 g、20.8 mmol) および4-クロロアニリン (3.22 g、25.0

50

mmol) を酢酸 (20 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で150℃まで75分間加熱した。室温まで冷ました後、沈殿物を濾過して取り去った。次に、ろ液をEtOAcで処理すると、別の沈殿物が形成されたが、これを濾過した。2-PrOHからの再結晶化による精製により、5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (1.77 g、30%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.426 min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : R_f = 0.42。

【0182】

同じ手順に従い、以下の化合物が調製できる。

実施例2: [3-クロロ-5-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.285 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.56

実施例3: (4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.370 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.57

実施例4: [5-(1-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.441 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.62

【0183】

実施例5: [3-クロロ-5-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.706 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.51

実施例6: [3-クロロ-5-(1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.425 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.58

実施例7: [3-クロロ-5-(1-シクロプロピルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.379 min、TLC (Hex/EtOAc 3:2) : R_f = 0.43

【0184】

実施例8: (4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 3.167 min、MS (LC-MS) : 399 [M+1]

[3-クロロ-5-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミンは、5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸および2-3-ジアミノピリジンを使用して、上記に説明の手順に従い調製することができる。HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 2.976 min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : R_f = 0.43。

【0185】

実施例9: [3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン

[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン (200 mg、0.54 mmol) を無水DMF (4 ml) に入れた混合物を、NaH (13 mg、0.49 mmol) で処理し、溶液を室温で30分間攪拌してから、ヨードメタン (56 μl、0.90 mmol) を加えた。攪拌を3時間続け、水を加えて反応物を急冷した。混合物をEtOAcで抽出し、混合した有機層を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させると、黄褐色の固体が得られたが、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~90:10) で精製し、[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン (73 mg、35%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.255 min、TLC (Tol/EtOAc 5:1) : R_f = 0.45。

【0186】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (450 mg、1.59 mmol) および4-フルオロ-1,2-フェニレンジアミン (241 mg、1.91 mmol) をPPA (5 ml) に入れた混合物を

、マイクロ波オーブン内で210℃まで10分間加熱した。混合物を水に注ぎ、夜通し攪拌し、2N NaOH水溶液でpH 8まで塩基性にし、EtOAcで抽出した。次に、混合した有機層を鹹水で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮させて、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~60:40) で精製して、[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン (443 mg、75%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.256 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.75。

【0187】

実施例8の精製中に、以下の化合物も単離できる。

実施例10: [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.265 min、TLC (Tol/EtOAc 5:1) : R_f = 0.40 10

実施例8および実施例9から類推して、以下の化合物も合成できる。

【0188】

実施例11: [3-クロロ-5-(1-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.322 min、TLC (Tol/EtOAc 5:1) : R_f = 0.48

実施例12: [3-クロロ-5-(1-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.335 min、TLC (Tol/EtOAc 5:1) : R_f = 0.45

実施例13: [3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.412 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.27 20

【0189】

実施例14: [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.424 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.24

実施例15: [(4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(3-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 3.825 min、TLC (Hex/EtOAc 9:1) : R_f = 0.52

【0190】

実施例16: [3-クロロ-5-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン 30

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸 (200 mg、0.76 mmol) およびN-エチル-ベンゼン-1,2-ジアミン (124 mg、0.91 mmol) をPPA (3 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で210℃まで8分間加熱した。次に、混合物を水に注ぎ、室温で18時間攪拌した。2N NaOH水溶液で溶液のpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製の後、Hexからの結晶化により、望ましい生成物 (107 mg、39%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 1.017 min、MS (ES+) : 364 [M+1]。 40

【0191】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (42.0 g、151 mmol) をMeOH (500 ml) に溶かした溶液を、1N NaOH (300 ml、300 mmol) 水溶液で徐々に処理した。溶液を1時間室温で攪拌した後、4N HCl水溶液を加えて混合物を中和した。5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸が沈殿し、濾過 (38.0 g、95 %) により回収した。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.647 min、MS (ES+) : 264 [M+1]。

【0192】

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル

5,6-ジクロロ-ニコチン酸メチルエステル (50.0 g、243 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (40.2 g、364 mmol)、rac-BINAP (9.05 g、14.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ (11.1 g、12.1 mmol) および K₂CO₃ (101.0 g、731 mmol) をトルエンに入れた懸濁液を、120℃まで16時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、真空内で濃縮した。Tol/EtOAc中での再結晶化による精製により、5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (37.8 g、56%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.832 min、MS (ES+) : 278 [M+1]。

【0193】

5,6-ジクロロ-ニコチン酸メチルエステル

10

5,6-ジクロロ-ニコチン酸 (55.0 g、281 mmol) を SOCl₂ (204 ml) に溶かした溶液を、DMF (0.1 ml) で処理し、混合物を 80℃まで5時間加熱した。過剰な SOCl₂ を蒸発させ、粗製生成物を MeOH (300 ml) 中に取り、結果的に生じる溶液を1時間加熱して還流させた。次に、混合物を室温までゆっくりと冷ました。5,6-ジクロロ-ニコチン酸メチルエステルが沈殿し、ろ過 (55.6 g、96%) により回収した。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.384 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.76。

【0194】

実施例16の調製から類推して、以下の化合物も生成できる。

実施例17: [3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.810 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.15

20

実施例18: [5-(1-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.068 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

実施例19: [3-クロロ-5-(1-ペンチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.679 min、MS (ES+) : 406 [M+1]

実施例20: [3-クロロ-5-(1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.544 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

30

【0195】

実施例21: [3-クロロ-5-(1-プロピル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 3.094 min、MS (ES+) : 446 [M+1]

実施例22: [3-クロロ-5-(5-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.578 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

実施例23: [3-クロロ-5-(6-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.582 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

40

実施例24: [3-クロロ-5-(7-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.509 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

実施例25: [3-クロロ-5-(4-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.542 min、MS (ES+) : 392 [M+1]

【0196】

実施例26: [3-クロロ-5-(6,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.667 min、MS (ES+) : 406 [M+1]

50

実施例27: [3-クロロ-5-(5,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.667 min、MS (ES+) : 406 [M+1]

実施例28: [3-クロロ-5-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.630 min、MS (ES+) : 406 [M+1]

実施例29: [3-クロロ-5-(4,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.638 min、MS (ES+) : 406 [M+1]

【0197】

実施例30: [3-クロロ-5-(5,6-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.014 min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : R_f = 0.72

実施例31: [3-クロロ-5-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.306 min、MS (LC-MS) : 376 [M+1]

実施例32: [3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-フェニル-アミンを、5-クロロ-6-フェニルアミノ-ニコチン酸およびN-エチル-ベンゼン-1,2-ジアミンから出発して、実施例16で説明した手順と同様に調製した。

HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 3.199 min、MS (LC-MS) : 363 [M+1]。

【0198】

出発物質は、実施例16の出発物質用の手順と同様に調製できる。

5-クロロ-6-フェニルアミノ-ニコチン酸、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.581 min、MS (LC-MS) : 263 [M+1]。

【0199】

5-クロロ-6-フェニルアミノ-ニコチン酸 メチルエステル、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.464 min、MS (LC-MS) : 277 [M+1]。

【0200】

実施例32の調製から類推して、以下の化合物も生成できる。

【0201】

実施例33: [3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-4-イル-アミンを、5-クロロ-6-(ピリジン-4-イルアミノ)-ニコチン酸およびN-エチル-ベンゼン-1,2-ジアミンから出発して、実施例16で説明した手順と同様に調製した。

HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.353 min、MS (LC-MS) : 364 [M+1]。

【0202】

出発物質は、実施例16の出発物質用の手順と同様に調製できる。

5-クロロ-6-(ピリジン-4-イルアミノ)-ニコチン酸、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 0.747 min、MS (LC-MS) : 250 [M+1]。

5-クロロ-6-(ピリジン-4-イルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 0.394 min、MS (LC-MS) : 264 [M+1]。

【0203】

実施例34: [3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミンを、5-クロロ-6-p-トリルアミノ-ニコチン酸およびN-エチル-ベンゼン-1,2-ジアミンから出発して、実施例16で説明した手順と同様に調製した。

HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 3.331 min、MS (LC-MS) : 377 [M+1]。

【0204】

出発物質は、実施例16の出発物質用の手順と同様に調製できる。

5-クロロ-6-p-トリルアミノ-ニコチン酸、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.581 min、MS (LC-MS) : 263 [M+1]。

5-クロロ-6-p-トリルアミノ-ニコチン酸メチルエステル、HPLC（システム3、30-100% CH₃CN）：t_R = 3.464 min、MS（LC-MS）：277 [M+1]。

【0205】

実施例34b：[3-クロロ-5-(7-クロロ-5-ヨード-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸 (2.00 g、7.58 mmol) を SOCl₂ (20 ml) に溶かした溶液を90℃まで2時間加熱した。次に、混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮した。残留物をHex中に取り、懸濁液を濾過し、真空内で乾燥させると、5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチノイルクロリドが得られたが、これをそのまま次の手順で使用した。この酸塩化物 (1.06 g、3.68 mmol) および3-クロロ-5-ヨード-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (1.30 g、4.19 mmol) をTHF (50 ml) に溶かした溶液を70℃まで1時間加熱した。次に、混合物を室温まで冷ました後、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で数回洗浄した。次に、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をTol (100 ml) 中にとり、p-トルエンスルホン酸 (1.00 g、5.18 mmol) で処理し、18時間加熱して還流させた。次に、溶液を室温まで冷まし、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。次に、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0 to 0:100) による精製およびHex/EtOAcからの再結晶化により、[3-クロロ-5-(7-クロロ-5-ヨード-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン (938 mg、44%) が得られた。HPLC（システム3、30-100% CH₃CN）：t_R = 2.898 min、TLC (EtOAc)：R_f = 0.64。

【0206】

実施例35：[3-クロロ-5-(1-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン (200 mg、0.57 mmol) をDMF (4 ml) に溶かした溶液を、NaH (20.0 mg、0.79 mmol) で処理し、溶液を室温で30分間攪拌してから、ヨードメタン (182 μl、2.26 mmol) を加えた。攪拌を18時間続けた後、反応物をNaHCO₃飽和水溶液を加えて急冷し、pHを9に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、混合した有機層を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させると、黄褐色の固体が得られたが、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~90:10) および調製用のTLC (EtOAc) で精製し、[3-クロロ-5-(1-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン (35 mg、16%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN)：t_R = 0.797 min、TLC (EtOAc)：R_f = 0.30。

【0207】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

5-クロロ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸 (1.0 g、3.79 mmol) および4-フルオロ-1,2-フェニレンジアミン (574 mg、4.55 mmol) をPPA (15 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で210℃まで35分間加熱した。混合物を冷水に注ぎ、夜通し攪拌し、2N NaOH水溶液でpH 8まで塩基性にし、EtOAcで抽出した。混合した有機層を鹹水で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~90:10) およびMeOHからの再結晶化により精製し、[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン (877 mg、65 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN)：t_R = 0.768 min、TLC (DCM/MeOH 9:1)：R_f = 0.57。

【0208】

実施例35の精製中に、以下の化合物も単離できる。

実施例36：[3-クロロ-5-(1-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジ

ン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.812 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.22

【0209】

実施例35および実施例36から類推して、以下の化合物も合成できる。

実施例37: [3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.881 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.32

実施例38: [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.893 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.23

実施例39: [5-(1-ブチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.969 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.33

【0210】

実施例40: [5-(1-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.981 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.24

実施例41: [3-クロロ-5-(4-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.011 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.39

実施例42: [3-クロロ-5-(7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.985 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.27

【0211】

実施例43: [3-クロロ-5-(4,5-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.146 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.34

実施例44: [3-クロロ-5-(6,7-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.147 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.24

実施例45: [3-クロロ-5-(5-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.006 min、MS (ES+) : 412 [M+1]

【0212】

実施例46: [3-クロロ-5-(6-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.005 min、MS (ES+) : 412 [M+1]

実施例47: [3-クロロ-5-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.055 min、MS (ES+) : 412 [M+1]

実施例48: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.076 min、TLC (EtOAc/Hex 4:1) : R_f = 0.30

【0213】

実施例49: [3-クロロ-5-(4,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.334 min、MS (ES+) : 446 [M+1]

実施例50: [3-クロロ-5-(5,7-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.393 min、MS (ES+) : 446 [M+1]

10

20

30

40

50

実施例51: [3-クロロ-5-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.244 min、MS (ES+) : 446 [M+1]

【0214】

実施例52: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン

5-クロロ-6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (5.0 g、17.7 mmol) および3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (3.26 g、17.7 mmol) をPPA (5 ml) に入れた混合物を、200℃まで18時間加熱した。次に、混合物を水に注ぎ、室温で4時間攪拌した。20% NaOH水溶液で溶液のpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製の後、Hex/EtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (1.17 g、15%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.535 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.41.

【0215】

実施例53: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-フェニル)-アミン

7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (250 mg、0.73 mmol) および2-フルオロアニリン (1.57 ml、14.7 mmol) の混合物を、マイクロ波オーブン内で150℃で3時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~70:30) およびHex/EtOAcからの再結晶化により精製し、望ましい生成物 (130 mg、43%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.549 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.34

【0216】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

5,6-ジクロロ-ニコチン酸 (25 g、128 mmol) およびSOCl₂ (10.6 ml、146 mmol) をトルエン (125 ml) に入れた混合物を、DMF (197 μl、2.55 mmol) で室温で処理した後、混合物を100℃まで18時間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮させて、粗製の酸塩化物が得られたが、これを無水THF (500 ml) で希釈し、3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (24.6 g、133 mmol) で処理した。溶液を室温で2時間攪拌した後、60℃まで4時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、18時間攪拌した。沈殿物を濾過し、真空内で乾燥させた。粗製生成物をEtOAc中に取り、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させると、純粋な7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (30.3 g、67 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.531 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.46.

【0217】

実施例53から類推して、以下の化合物も調製できる。

実施例54: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-フルオロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.518 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.34

実施例55: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-フルオロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.579 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.34

実施例56: 4-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズニトリル、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.511 min、TLC (Hex/EtOAc 2:1) : R_f = 0.25

実施例57: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.594 min

n, TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.25

実施例58: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH_3CN) : t_R = 1.581 min, TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.38

【0218】

実施例59: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-4-イル-アミン

7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (80 mg、2.35 mmol)、4-アミノピリジン (271 mg、2.82 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg、0.05 mmol)、rac-BINAP (29 mg、0.05 mmol)、および Cs_2CO_3 (3.9 g、11.7 mmol) をトルエン (20 ml) に入れた混合物を、18時間加熱して還流させた。次に、これを室温まで冷まし、混合物を濾過した。濾液を真空内で濃縮させ、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) およびHex/EtOAcからの再結晶化により精製し、表題の化合物 (457mg、49%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 1.876 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.42。

【0219】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例60: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH_3CN) : t_R = 3.063 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.43

実施例61: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-キノキサリン-6-イル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.872 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.24

実施例62: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.880 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.37

【0220】

実施例63: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-キノリン-3-イル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.624 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.37

実施例64: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-キノリン-6-イル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.225 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.29

実施例65: [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.908 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.36

【0221】

実施例66: [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH_3CN) : t_R = 2.610 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.25

実施例67: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン、UPLC (5-100% CH_3CN) : t_R = 1.452 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.19

実施例68: N-5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、HPLC (システム2、10-100% CH_3CN) : t_R = 2.625 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.63

【0222】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン

2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (10 g、63.1 mmol) をEtOH (170 ml) に溶かした溶液を

、ジメチルアミン (H₂O 43 ml中25%溶液、210 mmol) を滴下して処理した。混合物を80℃まで1時間加熱した後、室温まで冷ました。沈殿物が形成され、それを濾過し、冷たいEtOHで洗浄し、乾燥させた。次に、この固体をTHFで希釈し、Pd/C (10%、655 mg) で処理し、室温でH₂下で1時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、真空内で濃縮させると、N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン (6.8 g、94%) が赤い液体として得られた。HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 0.858 min、TLC (EtOAc/NH₃ 99:1) : R_f = 0.38。

【0223】

実施例69: N-5-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.452 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.58

実施例70: N-5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.949 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.68

実施例71: N-{5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.708 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.61

【0224】

実施例71b: N-5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2,5-ジアミン

N-{5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド (350 mg、0.78 mmol) を4M HCl水溶液 (10 ml) に溶かした溶液を、6時間加熱して還流させた。混合物を室温まで冷まし、NaHCO₃飽和水溶液で中和させた。沈殿物を濾過し、EtOAc中で再結晶化すると、N-5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2,5-ジアミン (150 mg、47%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.559 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.39。

【0225】

実施例72: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.804 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.27

実施例73: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.917 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.46

実施例74: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.613 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.37

【0226】

実施例75: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.130 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.63

実施例75b: 5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボニトリル、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.109 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.48

実施例75c: N-{5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.054 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.55

【0227】

実施例75d: 5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.751 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.66

実施例75e: N-5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2,5-ジアミン

N-{5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド (500 mg、1.10 mmol) を4M HCl (10 ml) に溶かした溶液を、100℃まで6時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、NaHCO₃飽和水溶液で中和させ、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。Hexan/EtOAcからの再結晶化による精製により、望ましい生成物 (335 mg、74%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 1.554 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.43。

【0228】

実施例75f: {5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-メタノール

5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (1.5 g、3.29 mmol) を無水THF (25 ml) に溶かした溶液を、0℃まで冷却し、LiAlH₄ (193 mg、4.93 mmol) で処理した。混合物を室温まで温めた後、18時間攪拌した。混合物を再び0℃まで冷ました後、水 (0.2 ml)、1N NaOH水溶液 (0.2 ml)、再び水 (0.6 ml) を滴下して処理した。結果的に生じる懸濁液を、EtOAcで希釈し、濾過し、濾液を真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製およびEtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (515 mg、37 %) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.900 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.50。

【0229】

実施例76: [6-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]- (6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸 (400 mg、1.74 mmol) および4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (352 mg、2.09 mmol) をPPA (4 ml) に入れた混合物を、200℃まで18時間加熱した。混合物を氷/水に注ぎ、2時間攪拌した。20% NaOH水溶液でpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~95:5) による精製により、望ましい生成物 (45 mg、7%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.550 min、MS (ES+) : 362 [M+1]。

【0230】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸

5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (2.3 g、9.45 mmol) をMeOH (40 ml) に溶かした溶液を、2N NaOH水溶液 (9.5 ml、19 mmol) を滴下して処理し、混合物を室温で18時間攪拌した。MeOHを真空内で蒸発させ、残留物を水 (25 ml) 中に取り、EtOAcで抽出した。次に、水相のpHを濃縮HClで5~6になるようにし、混合物を真空内で濃縮させた。残留物をEtOH中に取り、30分間加熱し還流させた。室温まで冷ますと、沈殿物が形成されたが、これを濾過し、真空内で乾燥させると、5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸が得られた。MS (ES-) : 228 [M-1]。

【0231】

5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

5-ブromo-ピリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (2.5 g、11.3 mmol)、6-メチル-ピリジン-3-イルアミン (1.84 g、17.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (76 mg、0.34 mmol)、rac-BINAP (212 mg、0.34 mmol)、およびK₂CO₃ (7.84 g、56.7 mmol) をジオキサン (75 ml) に入れた混合物を90℃まで18時間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~95:5) による精製により、5-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (2.38 g、86%)

が得られた。HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 2.397 min、MS (ES+) : 244 [M+1]。

【0232】

実施例77: (4-クロロ-フェニル)-[4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-アミン

2-(4-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (400 mg、1.20 mmol)、4-クロロ-アニリン (232 mg、1.80 mmol)、rac-BINAP (22 mg、0.04 mmol)、Pd(OAc)₂ (8 mg、0.04 mmol) およびK₂CO₃ (830 mg、6.0 mmol) のジオキサン (25 ml) 中の懸濁液を、90℃まで18時間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、濾過した。濾液をEtOAc中に取り、水で洗浄した。次に、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~50:50) による精製およびHex/EtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (223 mg、49%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.796 min、MS (ES+) : 380 [M+1]。

【0233】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

2-(4-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

4-ブロモ-安息香酸 (1.5 g、7.39 mmol) および4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (1.49 g、8.86 mmol) をPPA (10 ml) に入れた混合物を、200℃まで18時間加熱した。混合物を氷/水に注ぎ、4時間攪拌した。20% NaOH水溶液でpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~80:20) による精製により、望ましい生成物 (1.43 g、58%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.104 min、MS (ES+) : 334 [M+1]。

【0234】

実施例78: [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸 (600 mg、2.63 mmol) および3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (583 mg、3.16 mmol) をPPA (3 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で200℃で15分間加熱した。混合物を氷/水に注ぎ、30分攪拌した。20% NaOH水溶液でpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) およびHex/EtOAcからの再結晶化による精製により、望ましい生成物 (221 mg、22%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.680 min、MS (ES+) : 377 [M+1]。

【0235】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸

4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸 エチルエステル (2.2 g、8.58 mmol) をMeOH (50 ml) に溶かした溶液を、2N NaOH水溶液 (8.6 ml、17.0 mmol) で処理し、混合物を50℃まで18時間加熱した。次に、混合物を2M HCl溶液で中和させ、混合物を氷/水槽で0℃まで冷却した。沈殿物を濾過し、真空内で乾燥させると、4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸 (1.61 g、82%) が得られた。HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 2.421 min、MS (ES+) : 229 [M+1]。

【0236】

4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸エチルエステル

4-ヨード-安息香酸エチルエステル (2.5 g、9.06 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (1.18 g、10.9 mmol)、rac-BINAP (113 mg、0.18 mmol)、Pd(OAc)₂ (41 mg、0.18 mmol) およびCs₂CO₃ (15.1 g、45.4 mmol) をトルエン (90 ml) に入れた懸濁液を、5時間加熱して還流させた。混合物を室温まで冷まし、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 50:50) による精製により、4-(6-メチル-ピリジン-3-イル

アミノ)-安息香酸 エチルエステル (2.27 g、98%) が得られた。

HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.537 min、MS (ES+) : 257 [M+1]。

【0237】

実施例78から類推して、以下の化合物も調製できる。

実施例79: [4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.435 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.42

【0238】

実施例80: [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン

4-クロロ-2-(4-ヨード-フェニル)-3-プロピル-3H-ベンゾイミダゾリウム塩酸塩 (5.0 g、11.5 mmol)、para-トルイジン (1.51 g、13.8 mmol)、rac-BINAP (144 mg、0.23 mmol)、Pd(OAc)₂ (52 mg、0.23 mmol) およびCs₂CO₃ (19.2 g、57.7 mmol) をトルエン (20 ml) に入れた懸濁液を、18時間加熱し還流させた。混合物を室温まで冷まし、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 75:25) およびHex/EtOAcからの再結晶化による精製により、[4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン (2.17 g、50%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.072 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.24。

【0239】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

4-クロロ-2-(4-ヨード-フェニル)-3-プロピル-3H-ベンゾイミダゾリウム塩酸塩

4-ヨード-塩化ベンゾイル (10.0 g、37.5 mmol) および3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (7.14 g、38.7 mmol) を無水THF (200 ml) に溶かした溶液を、60℃まで1時間加熱した。溶液を室温まで冷まし、さらに18時間攪拌した。混合物を氷/水槽で0℃に冷却し、沈殿物を濾過し、真空内で濃縮すると、4-クロロ-2-(4-ヨード-フェニル)-3-プロピル-3H-ベンゾイミダゾリウム塩酸塩 (11.56 g、71%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.073 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.53。

【0240】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例81: (4-クロロ-フェニル)-[4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.071 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.19

実施例82: [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.889 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.23

実施例83: [4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.859 min、TLC (Hex/EtOAc 2:1) : R_f = 0.35

【0241】

実施例84: (4-クロロ-フェニル)-[6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン

6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ピリダジン-3-カルボン酸 (50% pure、400 mg、0.80 mmol) およびN-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (144 mg、0.96 mmol) をPPA (3 ml) に入れた混合物を、200℃まで1時間加熱した。次に、混合物を氷/水に注いだ。20% NaOH水溶液でpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製およびHex/EtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (72 mg、25%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.342 min、MS (ES-) : 362 [M-1]。

【0242】

フラッシュクロマトグラフィーによる精製時に、次の副産物が単離できる。

6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-オール、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.835 min、MS (ES+) : 255 [M+1]

【0243】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ピリダジン-3-カルボン酸

6-クロロ-ピリダジン-3-カルボン酸 (純度80%、400 mg、2.02 mmol) および4-クロロ-アニリン (523 mg、4.06 mmol) を1,2-DME (10 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で80℃まで90分間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製により、6-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ピリダジン-3-カルボン酸 (純度50%、330 mg、33 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.915 min、MS (ES-) : 248 [M-1]。

10

【0244】

6-クロロ-ピリダジン-3-カルボン酸

3-クロロ-6-メチル-ピリダジン (10.0 g、77.8 mmol) およびK₂Cr₂O₇ (38.1 g、128 mmol) を、濃縮H₂SO₄ (150 ml) に入れた混合物を60℃まで24時間加熱した。混合物を氷/水に注ぎ、EtOAcで抽出した。次に、混合した有機層を真空内で濃縮した後、EtOAc中に取り出した。懸濁液を濾過し、真空内で乾燥させると、6-クロロ-ピリダジン-3-カルボン酸 (純度80%、4.1 g、27 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.523 min、MS (ES-) : 157 [M-1]。

【0245】

20

実施例85: (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン

2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (110 mg、0.40 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (174 mg、1.61 mmol)、rac-BINAP (15 mg、0.02 mmol)、Pd(OAc)₂ (5 mg、0.02 mmol) およびK₂CO₃ (168 mg、1.22 mmol) をトルエン (50 ml) に入れた混合物を、100℃まで30分間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0 to 85:15) により精製し、Hex/EtOAcから再結晶化させると、望ましい生成物 (20 mg、14 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.816 min、MS (ES+) : 345 [M+1]。

【0246】

30

2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-オール (実施例62から、240 mg、0.94 mmol) をPOCl₃ (20 ml) に溶かした溶液を80℃まで5時間加熱した。次に混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させると、2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (120 mg、47 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.233 min、MS (ES+) : 273 [M+1]。

【0247】

実施例86: [6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン

40

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (500 mg、1.63 mmol) およびパラアニシジン (411 mg、3.27 mmol) を1,2-DME (10 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で130℃で30分間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~60:40) およびHex/DCMからの再結晶化による精製により、[6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン (65 mg、10%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.395 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.25。

【0248】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

50

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-オール (4.5 g、15.6 mmol) を POCl_3 (50 ml) に溶かした溶液を 80°C まで1時間加熱した。過剰な POCl_3 を真空内で蒸発させ、残留物をトルエン中に取り、真空内で再び濃縮させると、7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (4.7 g、98%) が得られたが、これをさらに精製することなく使用した。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 1.697$ min、MS (ES+) : 307 [M+1]。

【0249】

6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-オール

6-クロロ-ピリダジン-3-カルボン酸 (8.6 g、54.2 mmol) および3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (9.62 g、52.1 mmol) をPPA (50 ml) に入れた混合物を、 200°C まで12時間加熱した。次に、混合物を氷/水に注いだ。20% NaOH水溶液でpHを8に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製により、6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-オール (4.5 g、29%) が得られた。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 1.235$ min、MS (ES+) : 289 [M+1]。

【0250】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例87: (4-クロロ-フェニル)-[6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン、UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 1.696$ min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : $R_f = 0.25$

実施例88: [6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-[6-メチル-ピリジン-3-イル]-アミン

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (3.7 g、12.0 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (5.2 g、48.1 mmol)、rac-BINAP (448 mg、0.72 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (135 mg、0.60 mmol) および K_2CO_3 (5.01 g、36.2 mmol) をトルエン (50 ml) に入れた混合物を、 120°C まで20時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc/MeOH 100:0:0~0:80:20) により精製し、望ましい生成物 (240 mg、5 %) が得られた。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 1.131$ min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : $R_f = 0.30$ 。

【0251】

実施例89: (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (60 mg、0.22 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (95 mg、0.88 mmol)、rac-BINAP (8 mg、0.01 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg、0.01 mmol) および K_2CO_3 (92 mg、0.66 mmol) をトルエン (50 ml) に入れた混合物を、 100°C まで5時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~90:10) および調製用のTLC (DCM/MeOH 9:1) により精製し、望ましい生成物 (14 mg、18 %) が得られた。UPLC (5-100% CH_3CN) : $t_R = 0.736$ min、MS (ES+) : 345 [M+1]。

【0252】

2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

2-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボン酸 (300 mg、2.14 mmol) [J. Arukwe, K. Undheim, Acta. Chem. Scand. (1986) B40, 764-767] を POCl_3 (20 ml) に入れた懸濁液を 80°C まで16時間加熱した。過剰な POCl_3 を蒸発させ、残留物をHVで2時間乾燥させた。次に、粗製生成物を無水THF (30 ml) 中に取り、N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (354 mg、2.36 mmol) で処理し、溶液を室温で1時間攪拌した。次に、混合物を真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100:0~75:25) による精製により、2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (63 mg、11%) が得られた。UPLC (5-100%

CH₃CN) : t_R = 0.974 min、MS (ES+) : 273 [M+1]。

【0253】

実施例90: [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン

7-クロロ-2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (200 mg、0.26 mmol) およびパラアニシジン (164 mg、1.30 mmol) を酢酸 (80%、2 ml) に入れた混合物を、マイクロ波オーブン内で130℃で1時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製および Hex/DCMからの再結晶化により、望ましい生成物 (40 mg、39%) が得られた。UPLC (5-100 % CH₃CN) : t_R = 1.322 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.33。

10

【0254】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

7-クロロ-2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

2-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボン酸 (3.25 g、23.2 mmol) [J. Arukwe, K. Undheim (1986) Acta. Chem. Scand., B40, 764-767] をPOCl₃ (100 ml) に入れた懸濁液を80℃まで48時間加熱した。過剰なPOCl₃を蒸発させ、残留物をHVで2時間乾燥させた。次に、粗製生成物を無水THF (30 ml) 中に取り、3-クロロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (4.35 g、23.6 mmol) で処理し、溶液を室温で20時間攪拌した。次に、混合物を真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~85:15) による精製により、7-クロロ-2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (純度40%、8.0 g、46%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.462 min、MS (ES+) : 307 [M+1]。

20

【0255】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例91: (4-クロロ-フェニル)-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.510 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.39。

実施例92: [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

7-クロロ-2-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (200 mg、0.65 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン (281 mg、2.60 mmol)、rac-BINAP (24 mg、0.04 mmol)、Pd(OAc)₂ (7 mg、0.04 mmol) およびK₂CO₃ (270 mg、1.95 mmol) をトルエン (50 ml) に入れた混合物を、120℃まで48時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) により精製し、望ましい生成物 (25 mg、10 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.997 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.12。

30

【0256】

実施例93: [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン

2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 (800 mg、3.26 mmol) をSOCl₂ (20 ml) に入れた懸濁液を、80℃まで15分間加熱した後、室温まで冷ました。混合物を真空内で濃縮させ、その後、無水THF (40 ml) で希釈した。溶液を4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (606 mg、3.60 mmol) で処理し、混合物を70℃まで16時間加熱した。次に、混合物を真空内で濃縮させ、2N NaOH水溶液で希釈した。水相をEtOAcで抽出した。次に、混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100/0~30/70) による精製により、表題の化合物 (100 mg、8%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.185 min、TLC (Hex/EtOAc 1:1) : R_f = 0.31。

40

【0257】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

50

2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸

2-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボン酸 (5.5 g、27.2 mmol) およびp-アニシジン (17.1 g、136 mmol) の混合物を150℃まで5分間加熱した。次に、混合物をEtOAc中に取り、10分間攪拌し、固体を濾過し、MeOH中に取り、30分間攪拌した。濾過すると、2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 (3.8 g、54%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.971 min、MS (ES+) : 246 [M+1]。

【0258】

2-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボン酸

2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸 (5.5 g、32.3 mmol) [J. Arukwe, K. Undheim (1986) Acta. Chem. Scand., B40, 764-767]をDCM (500 ml) に入れた懸濁液を、mCPBA (70%、19.9 g、81.0 mmol) を分割して部分的に処理し、混合物を室温で24時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾過物を真空内で濃縮すると、2-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボン酸 (5.1 g、79%) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.451 min、MS (ES+) : 203 [M+1]。

【0259】

実施例93b: [5-(7-クロロ-5-ヨード-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 (360 mg、1.56 mmol) をPOCl₃ (10 ml) に入れた懸濁液を、100℃まで4時間加熱した後、真空内で濃縮させると、酸塩化物が得られたが、次にこれを無水THF (20 ml) で希釈し、3-クロロ-5-ヨード-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (581 mg、1.87 mmol) で処理した。混合物を室温で24時間攪拌した後、Na₂CO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAcで2回抽出した。混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製およびEtOAcからの再結晶化により、表題の化合物 (395 mg、50 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.331 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.30。

【0260】

出発物質は、以下に説明する方法で調製される。

2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸

2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 エチルエステル (450 mg、1.74 mmol) およびKOH (171 mg、2.62 mmol) をEtOH (20 ml) および水 (5 ml) に溶かした溶液を、室温で2時間攪拌した。有機溶媒を蒸留して除き、混合物を1N HCl水溶液でわずかに酸性 (pH 6) にした。この混合物を室温で1時間攪拌し、結果的に生じる懸濁液を濾過し、塊を真空内で乾燥させると、2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 (365 mg、91 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.536 min、MS (ES+) : 231 [M+1]。

【0261】

2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-クロロ-ピリミジン-5-カルボン酸 エチルエステル (9.40 g、50.4 mmol) [K. Ohta, et al., Chem. Pharm. Bull. (2000), 48, 10, 1504-1513]および6-メチル-ピリジン-3-イルアミン (5.99 g、55.4 mmol) をDMSO (20 ml) に溶かした溶液を、100℃まで1時間加熱した。混合物を水に注ぎ、Na₂CO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAcで2回抽出した。次に、混合した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製およびEtOAcからの再結晶化により、2-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸 エチルエステル (4.8 g、37 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.777 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.50。

【0262】

実施例94: [2-クロロ-4-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (5 g、14.3 mmol)

1)、3-アミノ-6-メチルピリジン (1.62 g、15.0 mmol)、rac-BINAP (890 mg、1.43 mmol)、Pd(OAc)₂ (321 mg、1.43 mmol) およびK₂CO₃ (9.88 g、71.5 mmol) をトルエン (200 ml) に入れた懸濁液を、120℃まで24時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、EtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液および水で2回洗浄した。水層をEtOAcで抽出した後、混合有機質層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~0:100) による精製およびEt₂Oからの再結晶化により、望ましい生成物 (2.75 g、51%) が得られた。HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.451 min、MS (LC-MS) : 377 [M+1]。

【0263】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

10

2-(4-ブromo-3-クロロ-フェニル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

4-ブromo-3-クロロ-安息香酸 (10 g、41.2 mmol) およびN-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (7.43 g、49.5 mmol) をPPA (100 ml) に入れた混合物を、150℃まで18時間加熱した。混合物を氷/水に注いだ。30% NaOH水溶液でpHを10に調節し、濾過し、EtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~30:70) による精製により、望ましい生成物 (10.17 g、71%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.263 min、MS (LC-MS) : 350 [M+1]。

【0264】

実施例95: [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン

20

2-(4-ブromo-3-クロロ-フェニル)-7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (5 g、13.0 mmol)、p-トリル-アミン (1.46 g、13.6 mmol)、rac-BINAP (809 mg、1.30 mmol)、Pd(OAc)₂ (292 mg、1.30 mmol) およびK₂CO₃ (9.98 g、65 mmol) をトルエン (200 ml) に入れた懸濁液を、120℃まで18時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、EtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液および水で2回洗浄した。水層をEtOAcで抽出した後、混合有機質層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~20:80) による精製およびEt₂O/ヘキサンからの再結晶化により、望ましい生成物 (2.29 g、43%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.379 min、MS (LC-MS) : 411 [M+1]。

30

【0265】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

2-(4-ブromo-3-クロロ-フェニル)-7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

4-ブromo-3-クロロ-安息香酸 (10 g、41.2 mmol) および3-クロロ-2N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (9.13 g、49.4 mmol) をPPA (100 ml) に入れた混合物を、150℃まで18時間加熱した。混合物を氷/水に注いだ。30% NaOH水溶液でpHを10に調節し、濾過し、EtOAcで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~20:80) による精製により、望ましい生成物 (11.1 g、70%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.591 min、MS (LC-MS) : 358 [M+1]。

40

【0266】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例96: [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.392 min、TLC (Hex/EtOAc 2:1) : R_f = 0.6。

実施例97: [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.165 min、TLC (Hex/EtOAc 2:1) : R_f = 0.48。

実施例98: [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.

50

879 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.43。

【0267】

実施例99: [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
-(4-メトキシ-フェニル)-アミン

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (0.15 g、0.49 mmol)、p-アニシジン (0.091 g、0.73 mmol)、rac-BINAP (9.73 mg、0.016 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.51 mg、0.016 mmol) およびK₂CO₃ (339 mg、2.45 mmol) をトルエン (3 ml) に入れた懸濁液を、100℃まで17時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、DCMで希釈し、1N HCl水溶液で洗浄した。水層のpHをpH 10に調節し、DCMで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。EtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (70.7 mg、37%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.499 min、MS (LC-MS) : 393 [M+1]。

10

【0268】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

6-クロロ-ニコチノイルクロリド (500 mg、2.84 mmol) および3-クロロ-2N-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (630 mg、3.41 mmol) をTHF (15 ml) に入れた混合物を60℃で1.5時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~50:50) により精製し、望ましい生成物 (318 mg、37%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.860 min、MS (LC-MS) : 307 [M+1]。

20

【0269】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例100: [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 3.001 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.315。

実施例101: (4-クロロ-フェニル)-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-
ピリジン-2-イル]-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.035 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.481。

実施例102: (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-
ピリジン-2-イル]-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.322 min、MS (LC-MS) : 344 [M+1]。

30

【0270】

出発物質は、実施例99で説明したものと同様に調製できる。

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール、HPLC (システム2、
10-100% CH₃CN) : t_R = 2.635 min、MS (LC-MS) : 272 [M+1]。

【0271】

実施例103: [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
p-トリル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.813 min、MS (LC-MS) : 377 [M+1]。

実施例104: (4-クロロ-フェニル)-[5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-
イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.684 min、MS (LC-MS) : 381 [M+1]。

40

実施例105: [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.404 min、MS (LC-MS) : 362 [M+1]。

【0272】

実施例106: [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
p-トリル-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.451 min、MS (LC-MS) : 361 [M+1]。

実施例107: [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ

50

ル]- (4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.069 min、MS (LC-MS) : 377 [M+1]。

実施例107b: 5-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 1.168 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.46

【0273】

実施例107c: {5-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-メタノール

5-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1.2 g、2.84 mmol) を無水THF (50 ml) に溶かし、0℃まで冷却し、LiAlH₄ (167 mg、4.27 mmol) で処理した。混合物を室温まで温めた後、18時間攪拌した。次に、LiAlH₄の別の部分 (167 mg、4.27 mmol) を加えて、混合物をさらに1時間攪拌した。次に、混合物を0℃まで冷ました後、水 (0.35 ml)、1N NaOH水溶液 (0.35 ml)、再び水 (1.05 ml) を滴下して処理した。結果的に生じる懸濁液を、濾過し、塊をEtOAcで洗浄し、濾液を真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~90:10) による精製およびEtOAcからの結晶化、および調整用HPLC (カラム: Macherey-Nagel Nucleodur C-18。勾配: 水 + 0.1% TFA / アセトニトリル + 0.1% TFA、90/10~20/80、38分間) により、望ましい生成物 (515 mg、37 %) が得られた。UPLC (5-100% CH₃CN) : t_R = 0.944 min、TLC (DCM/MeOH 9:1) : R_f = 0.38。

【0274】

実施例108: [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミンを、7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾールおよびp-トルイジンから出発して、実施例81で説明した手順と同様に調製した。

HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 3.698 min、MS (LC-MS) : 391 [M+1]。

【0275】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

7-クロロ-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール

6-クロロ-ニコチノイルクロリド (10.2 g、58.0 mmol) および3-クロロ-2N-イソブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン (11.0 g、55.4 mmol) をDCM (300 ml) に入れた混合物を40℃で4時間攪拌した。反応溶液をHCl水溶液 (0.1 M) およびNaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空内で濃縮させた。EtOAcからの再結晶化により、望ましい生成物 (10.2 g、57%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.163 min、MS (LC-MS) : 321 [M+1]。

【0276】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例109: [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (4-クロロ-フェニル)-アミン、HPLC (システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 3.850 min、MS (LC-MS) : 412 [M+1]。

実施例110: [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (4-メトキシ-フェニル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.593 min、MS (LC-MS) : 407 [M+1]。

実施例111: [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.798 min、MS (LC-MS) : 392 [M+1]。

【0277】

実施例112: (4-クロロ-フェニル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-チアゾール-2-イル]-アミン

2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-チアゾールカルボン酸 (300 mg、1.18 mmol) およびN-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (212 mg、1.41 mmol) をPPA (5 ml) に入れた混合物を

、マイクロ波オーブン内で210℃まで20分間加熱した。次に、混合物を 水に注ぎ、2N NaOH水溶液で溶液のpHを10に調節し、混合物をDCMで抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100:0~94:6) による精製により、望ましい生成物 (16 mg、4%) が得られた。HPLC (システム2、10-100 % CH₃CN) : t_R = 3.270 min、MS (LC-MS) : 369 [M+1]。

【0278】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例113: (4-クロロ-フェニル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン、HPLC (システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 3.202 min、MS (LC-MS) : 352 [M+1]。

10

【0279】

実施例114: [3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (4-メトキシ-フェニル)-アミン

2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (5.00 g、16.3 mmol)、p-アニシジン (2.15 g、17.1 mmol)、rac-BINAP (1.04 mg、1.64 mmol)、Pd(OAc)₂ (780 mg、1.63 mmol) およびK₂CO₃ (11.4 g、81.7 mmol) をトルエン (200 ml) に入れた懸濁液を、100℃まで48時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~50:50) による精製により、望ましい生成物 (2.14 g、37%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.309 min、MS (LC-MS) : 393 [M+1]。

20

【0280】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

5,6-ジクロロ-ニコチノイルクロリド (26 g、124 mmol) およびN-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (22.3 g、148 mmol) をTHF (300 ml) に入れた混合物を60℃で18時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、沈殿物を濾過して取り去り、望ましい生成物 (22.2 mg、52%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 1.952 min、MS (LC-MS) : 307 [M+1]。

【0281】

実施例114b: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (4-メトキシ-フェニル)-アミン

30

7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール (2.00 g、5.64 mmol)、パラアニシジン (850 mg、6.76 mmol)、Pd(OAc)₂ (253 mg、1.13 mmol)、rac-BINAP (702 mg、1.13 mmol)、およびK₂CO₃ (3.90 g、28.2 mmol) をTol (50 ml) に入れた混合物を、18時間加熱して還流させた。次に、混合物を真空内で濃縮させ、EtOAc中に取り、濾過し、濾過物を再び真空内で濃縮させた。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~75:25) による精製およびHex/EtOAcからの結晶化により、望ましい生成物 (1.03 g、41 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.275 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.36。

【0282】

40

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール

5,6-ジクロロ-ニコチノイルクロリド (13.5 g、64.1 mmol) および3-クロロ-N-2-イソブチルベンゼン-1,2-ジアミン (12.7 g、63.9 mmol) を無水THF (500 ml) に溶かした溶液を室温で2時間攪拌した。次に、混合物を80℃まで72時間加熱した後、真空内で濃縮した。残留物をEtOAc中に取り、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、および有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 80:20) による精製により、7-クロロ-2-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール (18.2 g、80 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 3.731 min、TLC (Hex/EtOAc 4:1) : R_f = 0.42。

50

【0283】

以下の化合物も同様に調製できる。

実施例114c: [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.116 min、TLC (EtOAc) : R_f = 0.57

【0284】

実施例114d: [5-(7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (410 mg、1.26 mmol)、パラアニシジン (190 mg、1.51 mmol)、Pd(OAc)₂ (6 mg、0.03 mmol)、rac-BINAP (16 mg、0.03 mmol)、およびCs₂CO₃ (2.05 g、6.29 mmol) をTol (220 ml) に入れた混合物を、18時間加熱して還流させた。混合物を室温まで冷ました後、濾過した。濾液を真空内で濃縮させ、フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~75:25、10 0:0~50:50、DCM/EtOAc 100:0~95:5) およびHexからの再結晶化により精製し、表題の化合物 (25 mg、5 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.326 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.10。

【0285】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール

6-クロロ-ニコチノイルクロリド (587 mg、3.27 mmol) および3-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (550 mg、3.27 mmol) を無水THF (20 ml) に溶かした溶液を、室温で1時間加熱した後、18時間加熱して還流させた。次に、混合物を室温まで冷ました後、0℃に冷却した。懸濁液を濾過し、濾塊を真空内60℃で乾燥させると、2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール (841 mg、79 %) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 2.308 min、TLC (Hex/EtOAc 3:1) : R_f = 0.28。

【0286】

実施例115: [2-クロロ-4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-塩化ベンゾイル (1.5 g、4.54 mmol) および4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミン (801 mg、4.76 mmol) をTHF (15 ml) に入れた混合物を、60℃で15時間加熱した。次に、反応混合物を真空内で濃縮させ、EtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液で2回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。次に、粗製の間体をトルエン (15 ml) に溶かし、p-TsOH (100 mg) を加えた。反応混合物をDean-Stark 装置内で110℃で24時間攪拌した後、溶液を室温まで冷まし、NaHCO₃および水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Hex/EtOAc 100:0~10:100) による精製により、望ましい生成物 (275 mg、15%) が得られた。HPLC (システム3、30-100% CH₃CN) : t_R = 0.479 min、MS (ES+) : 395 [M+1]

【0287】

出発物質は、以下に説明する方法で調製できる。

3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-塩化ベンゾイル

3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸 (2.5 g、9.52 mmol) およびSOCl₂ (0.762 ml、10.5 mmol) をトルエン (15 ml) に入れた混合物を、DMF (14.7 μl、1.91 mmol) で室温で処理した後、混合物を80℃まで1時間加熱した。混合物を室温まで冷ました後、真空内で濃縮させて、粗製の酸塩化物 (3.07 g、100%) が得られた。

【0288】

3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸

3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (9.0 g、3 2.5 mmol) をMeOH (120 ml) に溶かした溶液を、1N NaOH (120 ml、120 mmol) 水溶液で

徐々に処理した。結果として生じる溶液を70℃で2時間攪拌し、真空内で濃縮させ、MeOHを除去し、2N HCl水溶液を加えてpHを6～7に調節した。望ましい3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸が沈殿し、ろ過により回収した(7.21 g、84%)。HPLC(システム2、10-100% CH₃CN) : t_R = 2.012 min、MS(ES+) : 262 [M+1]

【0289】

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

4-ブロモ-3-クロロ-安息香酸メチルエステル(7.0 g、28.1 mmol)、3-アミノ-6-メチルピリジン(3.19 g、29.5 mmol)、rac-BINAP(1.75 g、2.81 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.629 g、2.8 mmol)およびK₂CO₃(19.4 g、140 mmol)をトルエン(250 mL)に入れた懸濁液を、80℃まで16時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、NaHCO₃水溶液で2回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮させて、粗製の3-クロロ-4-(6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-安息香酸メチルエステル(9.12 g、100%)が得られたが、これをさらに精製することなく使用した。HPLC(システム1、0-100% CH₃CN) : t_R = 2.867 min、MS(ES+) : 277 [M+1]

【0290】

以下の化合物は、3-クロロ-N-2-イソブチル-ベンゼン-1,2-ジアミンを4-フルオロ-N-2-プロピル-ベンゼン-1,2-ジアミンの代わりに用いて、上記に説明した手順と同様に調製できる。

実施例116: [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、UPLC(5-100% CH₃CN) : t_R = 1.121 min、MS(ES+) : 426 [M+1]。

【0291】

生物学的試験。

本発明の化合物の活性は、T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994)、L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996)およびそれに引用された参考文献による説明のとおり、作動薬に誘発されたイノシトールリン酸代謝回転の上昇がどの程度阻害されたかを決定することで調査された。

【0292】

次の表は、濃度0.1 μMでのグルタミン酸塩により誘発されたイノシトールリン酸代謝回転の上昇の阻害の割合を表す。

10

20

30

【表 3】

化合物	0.1 μ Mでの mGluR5活性 阻害率[%]
19	57
20	98
21	65
22	97
23	84
24	101
25	97
26	98
29	99
30	99
31	90
34b	97
45	91
47	100
48	101
52	99
53	95
54	97
55	63
56	100

化合物	0.1 μ Mでの mGluR5活性 阻害率[%]
75c	100
75d	100
75e	100
75f	92
78	99
79	65
80	90
81	96
82	88
83	52
86	60
87	47
88	97
90	102
91	100
92	99
93	34
94	97
95	63
96	85

10

20

【表 4】

化合物	0.1 μ Mでの mGluR5活性 阻害率[%]
57	93
58	40
59	51
60	87
61	96
62	99
63	28
64	17
65	92
66	93
67	42
68	43
69	32
70	90
71	20
71b	100
72	96
73	98
74	99
75	99
75b	99

化合物	0.1 μ Mでの mGluR5活性 阻害率[%]
97	98
98	103
99	99
100	100
101	95
102	90
103	97
104	84
105	85
106	70
107	64
108	98
109	91
110	95
111	97
114	99
114b	100
114c	111
114d	82
115	99
116	100

10

20

【0293】

さらに、本発明による式 (I) の適切な化合物の例は、以下のP群から選択される化合物である。

30

P群：本発明による式 (I) の適切な化合物：

[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、
 [5-(1-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(1-シクロプロピルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、
 [3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、

40

50

[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(4-クロロ-フェニル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(4-クロロ-フェニル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(4-クロロ-フェニル)-アミン、
[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]
-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]
-(4-クロロ-フェニル)-アミン、

10

【0294】

[(4-クロロ-フェニル)-[3-クロロ-5-(3-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-
ピリジン-2-イル]-アミン、
[3-クロロ-5-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-
ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-
ピリジン-3-イル)-アミン、
[5-(1-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-
ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-ペンチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-
ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-
ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-プロピル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリ
ジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(5-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(6-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(7-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(4-メチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(6,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
ル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

20

30

【0295】

[3-クロロ-5-(5,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
ル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
ル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(4,7-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
ル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(5,6-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-
イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)-ピリジン-2-イル]
-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-フェニル-
アミン、
[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-
4-イル-アミン、

40

50

[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミン、

[3-クロロ-5-(7-クロロ-5-ヨード-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(1-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(1-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(5-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

10

【0296】

[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[5-(1-ブチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[5-(1-ブチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-クロロ-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(4-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

20

[3-クロロ-5-(4,5-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(6,7-ジフルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(5-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(6-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

30

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(4,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

【0297】

[3-クロロ-5-(5,7-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

[3-クロロ-5-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

40

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-フェニル)-アミン、

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-フルオロ-フェニル)-アミン、

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-フルオロ-フェニル)-アミン、

4-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ベンゾニトリル、

50

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (2,3-ジフルオロ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 ピリジン-4-イル-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (6-メチル-ピリダジン-3-イル)-アミン、

【0298】

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 キノキサリン-6-イル-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (5-メチル-ピラジン-2-イル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 キノリン-3-イル-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 キノリン-6-イル-アミン、
 [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル
]-p-トリル-アミン、
 [3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル
]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン、
 N-5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-
 イル]-N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、
 N-5-[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N-2,N
 -2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、
 N-5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
 ル]-N-2,N-2-ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン、
 N-{5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2
 -イルアミノ]}-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 N-5-[3-クロロ-5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-
 イル]-ピリジン-2,5-ジアミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 ピラジン-2-イル-アミン、

【0299】

[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-
 (4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル
 アミノ]-ピリジン-2-カルボニトリル、
 N-{5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-
 イルアミノ]}-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル
 アミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
 {5-[3-クロロ-5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イ
 ルアミノ]}-ピリジン-2-イル}-メタノール、

10

20

30

40

50

[6-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-アミン、
 [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン

10

【0300】

(4-クロロ-フェニル)-[4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-アミン、
 [4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン、
 (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[6-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン、
 [6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミン、
 [6-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリダジン-3-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、

20

30

【0301】

[5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [5-(7-クロロ-5-ヨード-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-p-トリル-アミン、
 [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、

40

50

[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、
 (6-メチル-ピリジン-3-イル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミン、

【0302】

(4-クロロ-フェニル)-[5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン、
 [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミン、
 [5-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 5-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
 {5-[5-(7-クロロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-メタノール、
 [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-p-トリル-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-チアゾール-2-イル]-アミン、
 (4-クロロ-フェニル)-[5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン、

【0303】

[3-クロロ-5-(1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [3-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、
 [5-(7-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-メトキシ-フェニル)-アミン、
 [2-クロロ-4-(6-フルオロ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン、および
 [2-クロロ-4-(7-クロロ-1-イソブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/054682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D235/18 C07D401/04 C07D401/10 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D471/04 C07D471/06		
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 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	NAIK H A ET AL: "Studies in the Vilsmeier-Haack reaction: part XV. Application to 2-methylbenzimidazole, 2-chloromethylbenzimidazole and benzimidazole-2-propanoic acid" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATION'S DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 15B, no. 4, 1977, pages 338-340, XP008081391 ISSN: 0019-5103 page 338; compound V ----- ---	1-6,8,9
☒ 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		Date of mailing of the international search report
12 September 2008		29/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/054682

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OKAMOTO Y ET AL: "A novel synthesis of pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 31, no. 1, 1994, pages 49-52, XP002243484 ISSN: 0022-152X page 49; compound 2C	1-4
X	GITIS, L.S. ET AL.: "Synthesis and properties of sulfo-containing diamines" ZURNAL ORGANICHKOI KHIMII, vol. 32, no. 10, 1996, pages 1563-1565, XP008085823 page 1563; compound IIIB page 1564, column 2, paragraph 5	1-4
A	WO 02/11724 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 14 February 2002 (2002-02-14) claim 1 abstract	1-29
A	WO 2005/079802 A (MERCK & CO INC [US]; BONNEFOUS CELINE [US]; KAMENECKA THEODORE M [US];) 1 September 2005 (2005-09-01) claim 1 abstract	1-29
A	WO 2004/024074 A (MERCK & CO INC [US]; CAMPBELL BRIAN THOMAS [US]; MUNOZ BENITO [US]; ST) 25 March 2004 (2004-03-25) claim 1 abstract	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2008/054682

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0211724	A	14-02-2002	AU 7820601 A	18-02-2002
			BR 0113148 A	08-07-2003
			CA 2418912 A1	14-02-2002
			CN 1635890 A	06-07-2005
			EP 1317266 A2	11-06-2003
			JP 2004510707 T	08-04-2004
			MX PA03001227 A	10-09-2004
			NZ 524101 A	26-11-2004
			ZA 200301861 A	07-07-2004
WO 2005079802	A	01-09-2005	AU 2005215379 A1	01-09-2005
			CA 2555402 A1	01-09-2005
			CN 1933838 A	21-03-2007
			EP 1715867 A1	02-11-2006
			JP 2007524682 T	30-08-2007
WO 2004024074	A	25-03-2004	AU 2003267087 A1	30-04-2004
			CA 2498237 A1	25-03-2004
			EP 1539749 A2	15-06-2005
			JP 2006503038 T	26-01-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	1 0 1
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, T R), 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, 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, K G, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ラルフ・グラッター

ドイツ連邦共和国デー 7 9 7 1 3 パート・ゼッキンゲン、ウーラントシュトラッセ 4 5 番

(72)発明者 ダフィット・カルカヒエ

スイス、ツェーハー 4 1 0 2 ビンニンゲン、ブルーダーホルツシュトラッセ 2 2 番

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC07 EE03 FF10 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 CC26 CC28 CC51 CC62 DD12 DD26 EE01

4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK02 LL01 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC41 BC42 BC52 BC82 CB05 GA07

GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06 ZA15 ZA18 ZA33

ZA36 ZA39 ZA40 ZA66 ZA70 ZA72 ZA73 ZA76 ZA94 ZC02