

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4658940号  
(P4658940)

(45) 発行日 平成23年3月23日 (2011.3.23)

(24) 登録日 平成23年1月7日 (2011.1.7)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 7 D 401/12 (2006.01)** C O 7 D 401/12  
**C O 7 D 413/14 (2006.01)** C O 7 D 413/14 C S P  
**C O 7 D 403/12 (2006.01)** C O 7 D 403/12  
**C O 7 D 401/14 (2006.01)** C O 7 D 401/14  
**C O 7 D 417/14 (2006.01)** C O 7 D 417/14

請求項の数 3 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-529739 (P2006-529739)  
 (86) (22) 出願日 平成16年5月5日 (2004.5.5)  
 (65) 公表番号 特表2006-528213 (P2006-528213A)  
 (43) 公表日 平成18年12月14日 (2006.12.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/004750  
 (87) 国際公開番号 W02004/101553  
 (87) 国際公開日 平成16年11月25日 (2004.11.25)  
 審査請求日 平成19年3月20日 (2007.3.20)  
 (31) 優先権主張番号 03011305.4  
 (32) 優先日 平成15年5月19日 (2003.5.19)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 397056695  
 サノフィーアベンティス・ドイツュラント  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン  
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ  
 ユトラーセ 5 0  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

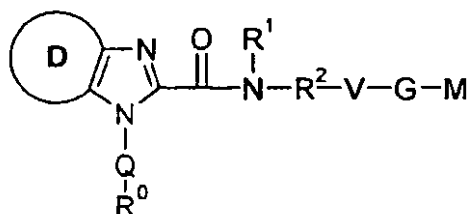
(54) 【発明の名称】 第 X a 因子阻害剤としてのベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I :

【化 1】



(I)

10

の化合物、全てのその立体異性体、何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩。

式中、

R<sup>0</sup>は、1. フェニル、ここでフェニルは R 8 で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、

2. ピリジル、ここでピリジルは未置換であるか、または R 8 で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または、

3. チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよびチアゾリルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルはチエニル、2 - チエニルおよび 3 - チエニ

20

ルよりなる群から選択される基で置換されており、ここで該基は未置換であるか、または R 8 で相互に独立してモノまたはジ置換されているものであり、

R 8 は C 1 であり、

部分構造 D はフェニル、ピリジル、チオフェニル、チエニルまたはピリミジニルよりなる群から選択される基であり、ここで、フェニルおよびチオフェニルは未置換であるか、または R 3 で 1、2、3 または 4 回置換され、ピリジル、チエニルおよびピリミジニルは未置換であるか、R 3 で 1、2、3 または 4 回置換されるか、または、= O で 1 または 2 回置換されており、

Q は - C H<sub>2</sub> - C ( O ) - N H - またはメチレンであり、

R<sup>1</sup> は水素原子であり、

R<sup>2</sup> は直接結合であり、

R 1 4 はフッ素または = O であり、

V はピペリジニルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、または、フッ素で相互に独立してモノまたはジ置換されているものであり、

G は直接結合または - C ( O ) - であり、

M は水素原子、( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、イソプロピル、シクロプロピル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニルまたは チオモルホリニル であり、ここでこれらの基は未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノまたはジ置換されているものであり、

R 3 は、1 ) 水素原子、

2 ) フッ素、塩素、

3 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - O - R 1 9、ここで R 1 9 は

a ) 水素原子、

b ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c ) - C F<sub>3</sub>

であるもの、

5 ) - S O<sub>2</sub> - R<sup>11</sup>、

6 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - O - R<sup>11</sup>、

7 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、

8 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C ( O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、または

9 ) - C ( O ) - O - C ( R 1 5 , R 1 6 ) - O - C ( O ) - O - R 1 7 であり、

R 1 1 および R 1 2 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

1 ) 水素原子、

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

3 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキルであるか、または、

R 1 1 と R 1 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成することができ、これはアゼチジン、モルホリン、( 1 , 4 ) - オキサゼパンまたはピペリジンよりなる群から選択され、ここで該環は未置換であるか、または R 1 3 でモノ、ジまたはトリ置換されており、

R 1 3 はフッ素、= O、- O H、- C F<sub>3</sub>、- C ( O ) - O - R<sup>10</sup>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - O - R<sup>10</sup> であり、

R<sup>10</sup> は水素原子または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルであり、

R 1 5 および R 1 6 は相互に独立して水素原子または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルであり、そして、

10

20

30

40

50

R 17 は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - OH、または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキルである。

【請求項 2】

下記の化学式：

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 4 - クロロ - フェニルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - ピリミジン - 4 - イル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1\_\_6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1\_\_6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

10

20

30

40

50

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸カルボキシメチルエステル、

1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

10

20

30

40

50

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸カルボキシメチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - ( 5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル

10

20

30

40

50



ル] - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

7 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール

10

20

30

40

50

ール - 6 - カルボン酸、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

10

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

20

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

30

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

40

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、または、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル

50

- ピペリジン - 4 - イル) - アミド、  
で表わされる化合物、全てのその立体異性体、何れかの比のその混合物およびその生理学的に相容性のある塩。

【請求項 3】

全てのその立体異性体および何れかの比のその混合物および / またはその生理学的に相容性のある塩としての請求項 1 または 2 に記載の化合物少なくとも 1 つおよび製薬上許容しうる担体を含む医薬製剤。

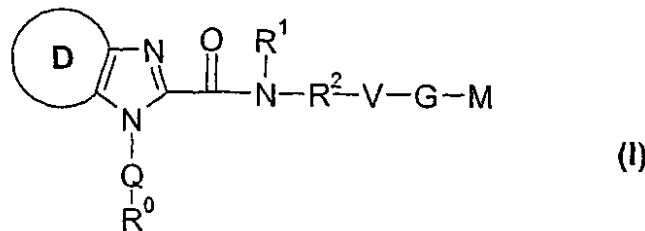
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は下記式 I :

【化 1】



[ 式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Q、V、G および M は後に記載する意味を有する ] の化合物に関する。式 I の化合物は価値ある薬理学的活性を有する。それらは強力な抗血栓作用を有し、そして、例えば血栓塞栓性疾患または再狭窄のような心臓血管障害の治療および予防に適している。それらは血液凝固酵素第 X a 因子 ( F X a ) および / または第 V I I a 因子 ( F V I I a ) の可逆的阻害剤であり、そして一般的に第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の望ましくない活性が存在するか、その治療または防止のためには第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の抑制が意図される状態において適用される。本発明は更に、式 I の化合物の製造方法、特に医薬品中の活性成分としてのその使用、および、それを含む医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

正常な止血は凝固の開始、形成および血塊の溶解の過程の間の複雑な均衡性の結果である。血球、特定の血漿蛋白および血管表面の間の複雑な相互作用が、傷害や血液損失が生じない限りは血液の流動性を維持している ( E P - A - 9 8 7 2 7 4 )。多くの重大な疾患状態は異常な止血に関連している。例えば、アテローム性動脈硬化性のプラークの破壊による局所的血栓形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主要な原因である。血栓溶解療法または経皮的血管形成術の何れかによる閉塞性の冠動脈血栓の治療は罹患血管の急性血栓溶解性再開塞を伴う場合がある。

【0003】

血栓の形成を制限または防止するための安全で効果的な治療用抗凝固剤の必要性がなお存続している。トロンピンを直接阻害せずに第 X a 因子および / または第 V I I a 因子活性のような凝固カスケードの他の段階を抑制することにより凝固を抑制する薬剤の開発が最も望ましい。現在第 X a 因子の阻害剤はトロンピン阻害剤よりも出血の危険性が低いと考えられている ( A . E . P . A d a n g & J . B . M . R e w i n k e l , D r u g s o f t h e F u t u r e 2 0 0 0 , 2 5 , 3 6 9 - 3 8 3 )。有効であるが望ましくない副作用を示さない低分子量の第 X a 因子特異的血液凝固抑制剤は例えば W O - A - 9 5 / 2 9 1 8 9 2 に記載されている。しかしながら、有効な第 X a 因子特異的血液凝固抑制剤であることのほかに、そのような抑制剤は更に別の有利な特性、例えば血漿および肝臓中での安定性および抑制を意図しない他のセリンプロテアーゼ、例えばトロンピンと比較した場合の選択性を有することが望ましい。有効でありかつ上記した利点も有している更に低分子量の第 X a 因子特異的血液凝固抑制剤が望まれている。

## 【 0 0 0 4 】

モノクローナル抗体（WO - A - 9 2 / 0 6 7 1 1）またはクロロメチルケトン不活性化第ⅤⅠⅠa因子のようなタンパク質（WO - A - 9 6 / 1 2 8 0 0、WO - A - 9 7 / 4 7 6 5 1）を用いた第ⅤⅠⅠa / 組織因子触媒複合体の特異的な抑制は急性動脈損傷により誘発される血栓の形成または細菌性敗血症に関連する血栓性の合併症を制御する極めて効果的な手段である。第ⅤⅠⅠa因子 / 組織因子の活性を阻害することは、バルーン血管形成術の後の再狭窄を抑制することを示唆する実験結果がある。出血試験がヒヒにおいて実施されており、そして、第ⅤⅠⅠa因子 / 組織因子複合体の抑制は、トロンビン、血小板および第Ⅹa因子の抑制を含む試験したいずれの抗凝固剤の使用の治療効果および出血危険性に関しても、最も広範な安全性の範囲を有していることを示している。第ⅤⅠⅠa因子の特定の阻害剤はすでに報告されている。例えばEP - A - 9 8 7 2 7 4は第ⅤⅠⅠa因子を阻害するトリペプチド単位を含有する化合物を開示している。しかしながら、これらの化合物の特性の側面はなお理想的ではなく、そして更に低分子量の第ⅤⅠⅠa因子阻害血液凝固抑制剤がなお必要とされている。

10

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 5 】

本発明は、より良好な第Ⅹa因子および / または第ⅤⅠⅠa因子阻害活性を示し、高い生体利用性を有する望ましい薬剤である式Ⅰの新しい化合物を提供することにより、上記必要性を満足するものである。

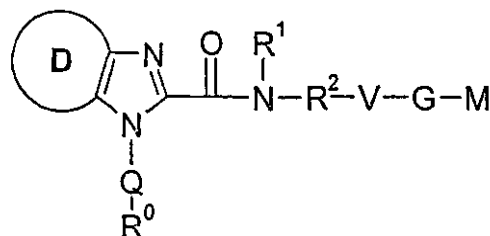
20

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 6 】

即ち、本発明は下記式Ⅰ：

## 【 化 2 】



30

[ 式中、

R<sup>0</sup>は1) 単環または2環の6 ~ 14員のアリールであり、ここでアリールはR<sup>8</sup>により相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2) ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリジリル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニルよりなる群から選択される単環または2環の4 ~ 15員のヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

40

または、

3) 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4 ~ 15員のヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、または、R<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、そして更に窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4 ~ 15員のヘテロサイクリルで置換されているもの、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、または、R<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

50

## 【 0 0 0 7 】

R 8 は 1 ) ハロゲン、

2 ) - NO<sub>2</sub>、

3 ) - CN、

4 ) - C ( O ) - NH<sub>2</sub>、

5 ) - OH、

6 ) - NH<sub>2</sub>、

7 ) - O - CF<sub>3</sub>、

8 ) 単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリール、ここでアリールはハロゲンまたは - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキルで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

9 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、- OH またはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10 ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、- OH またはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

11 ) - SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> または、

12 ) - SO<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub> であるが、

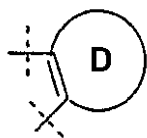
ただし R<sup>0</sup> が単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリールである場合は R 8 は少なくとも 1 つのハロゲンまたは - C ( O ) - NH<sub>2</sub> または - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル基であり、

ただし R<sup>0</sup> および V が単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリールである場合は R 8 は - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル基ではなく、

## 【 0 0 0 8 】

式 I における部分構造：

## 【 化 3 】



は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 0、1、2、3 または 4 個を含む 4 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または芳香族の環状の基であり、未置換であるか、R 3 で 1、2、3、4、5 または 6 回置換されているか、または、= O で 1 または 2 回置換されており、

Q は直接結合、- ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - NR<sup>10</sup> -、- NR<sup>10</sup> - C ( O ) - NR<sup>10</sup> -、- NR<sup>10</sup> - C ( O ) -、- SO<sub>2</sub> -、メチレン、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C ( O ) - NR<sup>10</sup> - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C ( O ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - S - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - C ( O ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - SO<sub>2</sub> - NR<sup>10</sup> - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - NR<sup>10</sup> - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - CH ( OH ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - O - C ( O ) - NR<sup>10</sup> - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - O - ( C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン -、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - S ( O ) -、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - S ( O )<sub>2</sub> -、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C ( O ) - O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - S ( O )<sub>2</sub> - NH - ( R<sup>10</sup> ) -、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - N ( R<sup>10</sup> ) - または - ( C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - であり、

ここで R<sup>10</sup> は後に定義するとおりであり、そしてここで n および m は相互に独立して同じかまたは異なっていて、整数 0、1、2、3、4、5 または 6 であり、ここで - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - または - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - で形成されるアルキレン基は未置換であるか、または、ハロゲン、- NH<sub>2</sub> または - OH で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか；または - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキレンであり、ここでシクロアルキレンは未置換である

か、または、ハロゲン、 $-NH_2$ または $-OH$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており；

【0009】

$R^1$ は水素原子、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、 $R^{13}$ で1～3回置換されているもの； $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $C(O)-NH-R^0$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $C(O)-O-R^{10}$ 、単環または2環の6～14員のアリー

10

ル、ここでアリールは $R^8$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、ここで $R^8$ は前述の通り定義されるもの；窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個までを含む4～15員のヘテロサイクリル； $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキレン、

$-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $(C_3-C_8)$ -シクロアルキルまたは $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $het$ 、ここで $het$ は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む3～7員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるか $R^{14}$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

$R^{4'}$ および $R^{5'}$ は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子または $-(C_1-C_4)$ -アルキルであり、

20

$R^2$ は直接結合であり、  
 $R^1-N-R^2-V$ は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む4～8員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるか $R^{14}$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

$R^{14}$ はハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_0-C_8)$ -アルキル- $SO_2-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_0-C_8)$ -アルキル- $SO_2-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0-C_8)$ -アルキル- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-N-[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-R^{18}$ または $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ であり、

30

ここで $R^{18}$ および $R^{21}$ は相互に独立して水素原子、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキルであり、

【0010】

$V$ は1) 6～14員のアリール、ここでアリールは未置換であるか $R^{14}$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

2) アクリジニル、8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、アザインドール(1H-ピロピリジン)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジオキサソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジ

40

50

ニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピベラジニル、ピベリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、1, 6 - チオモルホリニル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

【0011】

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$  または  $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$  であり、n および m は相互に独立して同じかまたは異なっていて、整数 0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

【0012】

Mは1) 水素原子、  
2)  $-(C_1-C_8)-$  アルキル、ここでアルキルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、  
3)  $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 、  
4)  $-(CH_2)_m-NR^{10}$ 、  
5) 6 ~ 14 員のアリール、ここでアリールは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、  
6) 単環または2環の4 ~ 15 員のヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、  
7)  $-(C_3-C_8)-$  シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、  
8) 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む3 ~ 7 員の環状の基、ここで該環状の基は未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、ここで R 1 4 は前述において定義されるものであり

10

20

30

40

50

、

## 【 0 0 1 3 】

R 3 は 1 ) 水素原子、

2 ) ハロゲン、

3 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、4 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - パーフフルオロアルキル、

5 ) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - R 1 9、ここで R 1 9 は、

10

a ) 水素原子、

b ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c ) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d ) - C F<sub>3</sub> または、e ) - C H F<sub>2</sub>、であるもの、7 ) - N O<sub>2</sub>、

8 ) - C N、

9 ) - S O<sub>s</sub> - R<sup>11</sup>、ここで s は 1 または 2 であるもの、

20

1 0 ) - S O<sub>t</sub> - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、ここで t は 1 または 2 であるもの、1 1 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - R<sup>11</sup>、1 2 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - O - R<sup>11</sup>、1 3 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、1 4 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、1 5 ) - N R<sup>10</sup> - S O<sub>2</sub> - R<sup>10</sup>、1 6 ) - S - R<sup>10</sup>、1 7 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C ( O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、

1 8 ) - C ( O ) - O - C ( R 1 5 , R 1 6 ) - O - C ( O ) - R 1 7、

30

1 9 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C ( O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、

2 0 ) - C ( O ) - O - C ( R 1 5 , R 1 6 ) - O - C ( O ) - O - R 1 7、

2 1 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール、ここでアリールは R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、2 2 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub> ) - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、2 3 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) - シクロアルキル、ここでシクロアルキルは未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

40

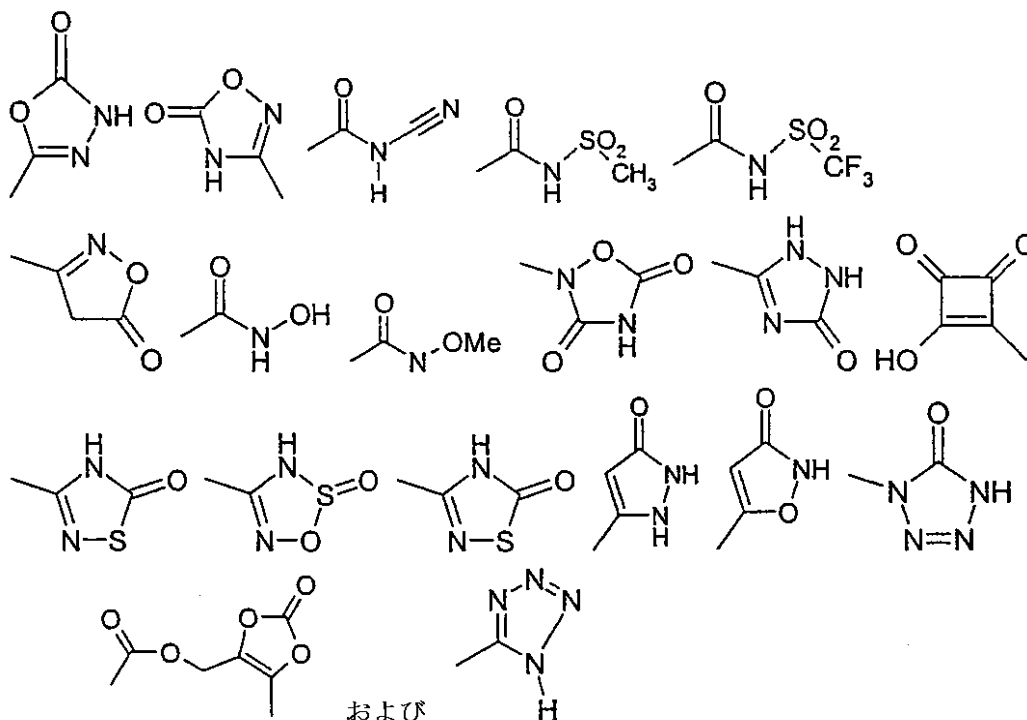
2 4 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - h e t、ここで h e t は未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、2 5 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C H<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - パーフフルオロアルキレン - C H<sub>2</sub> - O - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、2 6 ) - S O<sub>w</sub> - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>13</sup>、ここで w は 1 または 2 であるもの、2 7 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>13</sup>、2 8 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>13</sup>、または、

## 【 0 0 1 4 】

2 9 ) 下記に列挙する基：



## 【化 4】



10

20

ここで Me はメチルであるもの、であるか、または、

- OR 19 の 2 個が隣接する原子と結合する場合は、それらはそれらが結合している原子と一緒に 5 または 6 員の環を形成することができ、これは未置換であるか R 13 で 1、2、3 または 4 回置換されているものであり、

## 【 0 0 1 5 】

R 11 および R 12 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

- 1) 水素原子、
- 2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または R 13 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、
- 3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、
- 4) - SO<sub>t</sub> - R<sup>10</sup>、ここで t は 1 または 2 であり、
- 5) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、R 13 でモノ、ジまたはトリ置換されており、
- 6) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキル、
- 7) - O - R<sup>17</sup>、または、
- 8) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub>) - ヘテロサイクリル、ここでアルキルおよびヘテロサイクリルは相互に独立して未置換であるか、または、R 13 でモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、

30

40

R 11 および R 12 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子以外に酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なる環ヘテロ原子 1 個または 2 個を含むことができる 4 ~ 8 員の単環の複素環を形成することができ；ここで複素環は未置換であるか R 13 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

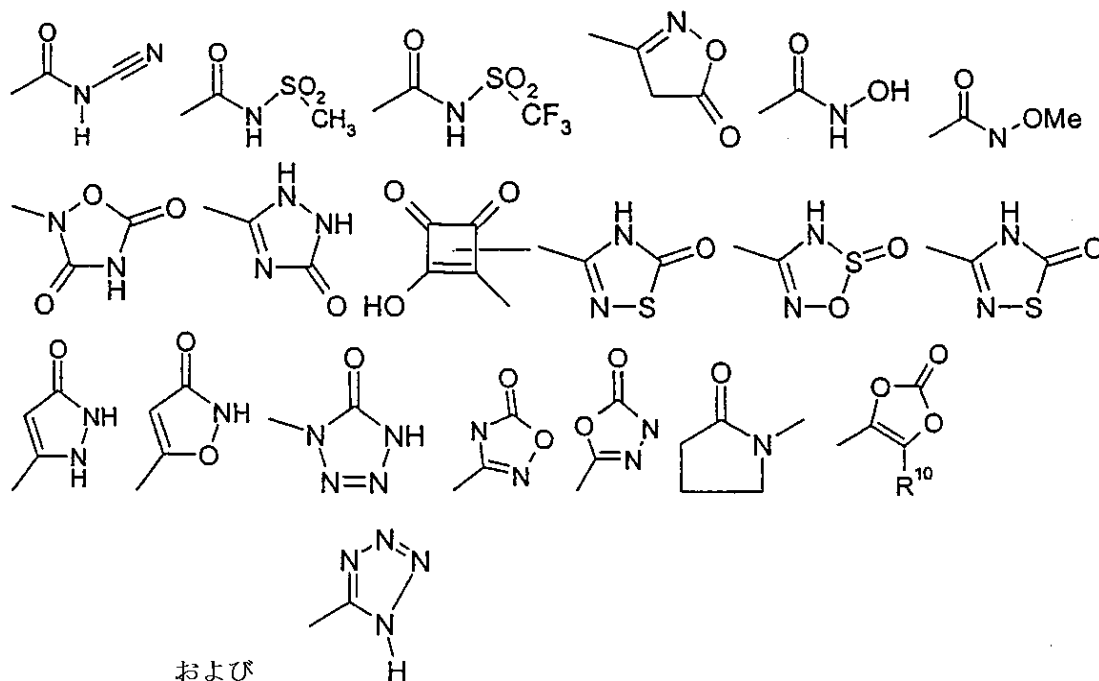
## 【 0 0 1 6 】

R 13 はハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN、= O、- OH、- CF<sub>3</sub>、- C(O) - O - R<sup>10</sup>、- C(O) - N(R<sup>10</sup>) - R<sup>20</sup>、- N(R<sup>10</sup>) - R<sup>20</sup>、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、- (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - R<sup>10</sup>、- Si - (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- N(R<sup>10</sup>) - S(O)<sub>u</sub> - R<sup>10</sup>、ここで u は 1 または 2 であるもの、- S - R<sup>10</sup>、- SO<sub>r</sub> - R<sup>10</sup>、ここで r は 1 または 2 であるもの、- S(O)<sub>v</sub> - N(R<sup>10</sup>) - R<sup>20</sup>、ここで v は 1 または 2 である

50

もの、 $C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ-フェニル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-O-R^{15}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-NH-C(O)-O-R^{10}$ または下記に列挙する基：

【化5】



および

ここでMeはメチルであるもの、であるか、または、

$R^{10}$ および $R^{20}$ は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキルであり、

【0017】

$R^{15}$ および $R^{16}$ は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルであるか、または、それらが結合している炭素原子と一緒に未置換であるか、または、 $R^{10}$ で1~3回置換されている3~6員の炭素環を形成でき、そして、

$R^{17}$ は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_8)$ -アルキル- $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル- $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか-OH、 $-O-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $R^{10}$ で1、2または3回置換されているものである」の化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

【0018】

2) 即ち、本発明は、 $R^0$ が1) フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリルまたはフルオレニルよりなる群から選択される単環または2環の6~14員のアリール、ここでアリールは $R^8$ により相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2) ベンゾイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリジリル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニ

ルまたは 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、または R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

または、

【 0 0 1 9 】

3) アクリジニル、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソレニル、6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[ 2, 3 - b ] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジニル、1, 2, 3 - チアジニル、1, 2, 4 - チアジニル、1, 2, 5 - チアジニル、1, 3, 4 - チアジニル、チアントレニル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、そしてこれは更にアクリジニル、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソレニル、6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[ 2, 3 - b ] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インド

10

20

30

40

50

リジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソ  
 インダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、  
 イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソ  
 オキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチ  
 リジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾ  
 リル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オ  
 キサジアゾリル、1, 2-オキサ-チエパニル、1, 2-オキサチオラニル、1, 4-オ  
 キサゼパニル、1, 2-オキサジニル、1, 3-オキサジニル、1, 4-オキサジニル、  
 オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロ  
 リニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フ  
 タラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジ  
 ニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル  
 、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピ  
 ロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4  
 H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒ  
 ドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジ  
 ニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリ  
 ル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チ  
 アジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレ  
 ニル、1, 2-チアジニル、1, 3-チアジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアゾ  
 リル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチア  
 ズリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チ  
 オフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-  
 トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-ト  
 リアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニル  
 よりなる群から選択されるヘテロサイクリルで置換されており、ここで該ヘテロサイクリ  
 ルは未置換であるかR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり

10

20

# 【0020】

R<sup>8</sup>は1)ハロゲン、

30

2) -NO<sub>2</sub>、

3) -CN、

4) -C(O)-NH<sub>2</sub>、

5) -OH、

6) -NH<sub>2</sub>、

7) -O-CF<sub>3</sub>、

8) 単環または2環の6～14員のアリール、ここでアリールは前述において定義したと  
 おりであり、そしてアリールはハロゲンまたは-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキルで相互に独  
 立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

9) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、  
 -OHまたはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

40

10) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、N  
 H<sub>2</sub>、-OHまたはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの

、

11) -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>または、

12) -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>であるが、

ただしR<sup>0</sup>が単環または2環の6～14員のアリールである場合はR<sup>8</sup>は少なくとも1つ  
 のハロゲンまたは-C(O)-NH<sub>2</sub>または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基であり、こ  
 こでアリールは前述の通り定義され、

ただしR<sup>0</sup>およびVが単環または2環の6～14員のアリールである場合はR<sup>8</sup>は-O-

50

( $C_1 - C_8$ ) - アルキル基ではなく、

【0021】

部分構造 D はアゼチジン、アゼチン、アゾカン、アゾカン - 2 - オン、シクロブチル、シクロオクタン、シクロオクテン、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、[1, 4] ジアゾカン、[1, 2] ジアゾカン - 3 - オン、[1, 3] ジアゾカン - 2 - オン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1, 3 - ジオキソレン、1, 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、[1, 4] オキサゾカン、[1, 3] オキサゾカン - 2 - オン、オキセタン、オキソカン、オキソカン - 2 - オン、ピペラジン、ピペリジン、フェニル、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエタン、チオカン、チオカン - 1, 1 - ジオキシド、チオカン - 1 - オキシド、チオカン - 2 - オン、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは 1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択される基であり、そして未置換であるか、R<sup>3</sup> で 1, 2, 3, 4, 5 または 6 回置換されているか、または、= O で 1 または 2 回置換されており、

【0022】

Q は直接結合、- ( $C_0 - C_2$ ) - アルキレン - C(O) - NR<sup>10</sup> - 、- NR<sup>10</sup> - C(O) - NR<sup>10</sup> - 、- NR<sup>10</sup> - C(O) - 、- SO<sub>2</sub> - 、メチレン、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C(O) - NR<sup>10</sup> - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C(O) - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - S - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - C(O) - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - SO<sub>2</sub> - NR<sup>10</sup> - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - NR<sup>10</sup> - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - CH(OH) - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - O - C(O) - NR<sup>10</sup> - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $C_2 - C_3$ ) - アルキレン - O - ( $C_0 - C_3$ ) - アルキレン - 、- ( $C_2 - C_3$ ) - アルキレン - S(O) - 、- ( $C_2 - C_3$ ) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - 、- ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - NR<sup>10</sup> - C(O) - O - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - 、- ( $C_2 - C_3$ ) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - NH - (R<sup>10</sup>) - 、- ( $C_2 - C_3$ ) - アルキレン - N(R<sup>10</sup>) - または - ( $C_0 - C_3$ ) - アルキレン - C(O) - O - ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - であり、

ここで R<sup>10</sup> は後に定義するとおりであり、そしてここで n および m は相互に独立して同じかまたは異なっていて、整数 0、1、2、3、4、5 または 6 であり、ここで - ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - または - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> - で形成されるアルキレン基は未置換であるか、または、ハロゲン、- NH<sub>2</sub> または - OH で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか；または - ( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキレンであり、ここでシクロアルキレンは未置換であるか、または、ハロゲン、- NH<sub>2</sub> または - OH で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており；

【0023】

R<sup>1</sup> は水素原子、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R<sup>13</sup> で 1 ~ 3 回置換されているもの；- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - C(O) - NH - R<sup>0</sup>、- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>15</sup>、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリルまたはフルオレニルよりなる群から選択されるアリール、ここでアリールは R<sup>8</sup> で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、ここで R<sup>8</sup> は前述の

通り定義されるもの；

単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルであって前述の通り定義されるもの；

- ( $C_1 - C_3$ ) - パーフフルオロアルキレン、- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - S(O) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_3$ ) - アルキル、- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>4'</sup>) - R<sup>5'</sup>、- ( $C_1 - C_3$ ) - アルキレン - O - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、- ( $C_0 - C_3$ ) - アルキレン - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキルまたは- ( $C_0 - C_3$ ) - アルキレン - h e t、ここでh e tはアゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアザパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサゾール、1, 3 - ジオキサソレン、1, 3 - ジオキサソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択される基であり、ここでh e tは未置換であるかまたはR<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

【0024】

R<sup>4'</sup>およびR<sup>5'</sup>は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子または- ( $C_1 - C_4$ ) - アルキルであり、

R<sup>2</sup>は直接結合であり、

R<sup>1</sup> - N - R<sup>2</sup> - Vは、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択される4～8員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるかR<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、R<sup>14</sup>はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、- OH、= O、- ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル、- ( $C_1 - C_4$ ) - アルコキシ、- NO<sub>2</sub>、- C(O) - OH、- CN、- NH<sub>2</sub>、- C(O) - O - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、- ( $C_0 - C_8$ ) - アルキル - SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、- ( $C_0 - C_8$ ) - アルキル - SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_3$ ) - パーフフルオロアルキル、- ( $C_0 - C_8$ ) - アルキル - SO<sub>2</sub> - N(R<sup>18</sup>) - R<sup>21</sup>、- C(O) - NH - ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル、- C(O) - N - [( $C_1 - C_8$ ) - アルキル]<sub>2</sub>、- NR<sup>18</sup> - C(O) - NH - ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル、- C(O) - NH<sub>2</sub>、- S - R<sup>18</sup>または- NR<sup>18</sup> - C(O) - NH - [( $C_1 - C_8$ ) - アルキル]<sub>2</sub>であり、

ここでR<sup>18</sup>およびR<sup>21</sup>は相互に独立して水素原子、- ( $C_1 - C_3$ ) - パーフフルオロアルキルまたは- ( $C_1 - C_6$ ) - アルキルであり、

【0025】

Vは1) フェニル、ナフチル、ピフェニリル、アントリルまたはフルオレニルよりなる群

10

20

30

40

50

から選択される単環または2環の6～14員のアリールであり、ここでアリールはR14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2) アクリジニル、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、アザインドール(1H-ピロロピリジン)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジオキサソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、1,6-チオモルホリニル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるかR14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

#### 【0026】

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ であり、nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、整数0、1、2、3、4、5ま

10

20

30

40

50

たは 6 であり、

【 0 0 2 7 】

M は 1 ) 水素原子、

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

3 ) - C ( O ) - N ( R 1 1 ) - R 1 2、

4 ) - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - N R<sup>10</sup>、

5 ) - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール、ここでアリールは上記の通り定義され、そしてアリールは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10

6 ) - ( C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub> ) - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

7 ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) - シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

【 0 0 2 8 】

R 3 は 1 ) 水素原子、

2 ) ハロゲン、

3 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - パーフルオロアルキル、

20

5 ) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - R 1 9、ここで R 1 9 は、

a ) 水素原子、

b ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c ) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d ) - C F<sub>3</sub> または、

e ) - C H F<sub>2</sub>、であるもの、

30

7 ) - N O<sub>2</sub>、

8 ) - C N、

9 ) - S O<sub>s</sub> - R<sup>11</sup>、ここで s は 1 または 2 であるもの、

10 ) - S O<sub>t</sub> - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、ここで t は 1 または 2 であるもの、

11 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - R<sup>11</sup>、

12 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - O - R<sup>11</sup>、

13 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、

14 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - N ( R<sup>11</sup> ) - R<sup>12</sup>、

15 ) - N R<sup>10</sup> - S O<sub>2</sub> - R<sup>10</sup>、

16 ) - S - R<sup>10</sup>、

40

17 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C ( O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、

18 ) - C ( O ) - O - C ( R 1 5 , R 1 6 ) - O - C ( O ) - R 1 7、

19 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - O - C ( O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、

20 ) - C ( O ) - O - C ( R 1 5 , R 1 6 ) - O - C ( O ) - O - R 1 7、

21 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール、ここでアリールは R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

22 ) - ( C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub> ) - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されている

50



もの、

23) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、ここでシクロアル

キルは未置換であるか R 13 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

24) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - h e t、ここで h e t は未置換であるか R 13 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

25) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフルオロアルキレン - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

26) - SO<sub>w</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、ここで w は 1 または 2 であるもの、

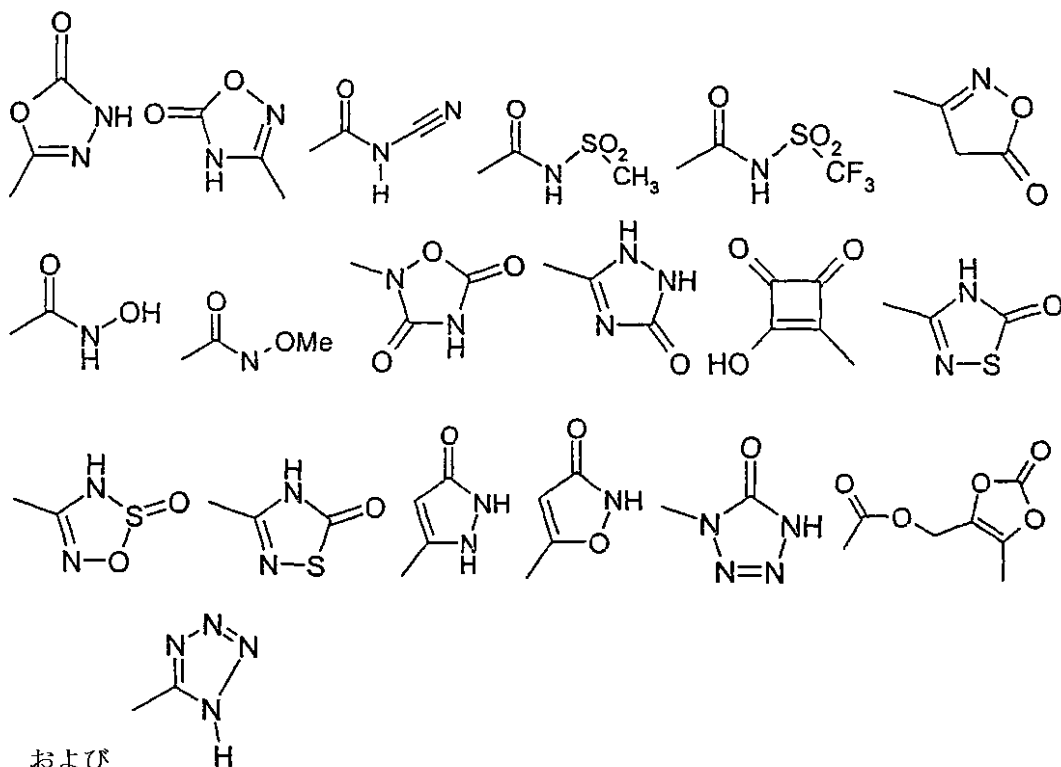
27) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、

28) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、または、

【0029】

29) 下記に列挙する基：

【化6】



ここで Me はメチルであるもの、であるか、または、

- O R 19 の 2 個が隣接する原子と結合する場合は、それらはそれらが結合している原子と一緒にあって 1, 3 - ジオキソール環または 2, 3 - ジヒドロ - [ 1, 4 ] ジオキシン環を形成することができ、これは未置換であるか R 13 で 1、2、3 または 4 回置換されているものであり、

【0030】

R 11 および R 12 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または R 13 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、

4) - SO<sub>t</sub> - R<sup>10</sup>、ここで t は 1 または 2 であり、

5) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、R 13 でモノ、ジまたはトリ置換されており、

6) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフルオロアルキル、



## 【 0 0 3 2 】

R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>は相互に独立して水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、- (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - OH、- (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルまたは- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキルであり、

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は相互に独立して水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここで各環は未置換であるか、または、R<sup>10</sup>で1 ~ 3回置換されており、そして、

R<sup>17</sup>は- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - OH、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか - OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルまたはR<sup>10</sup>で1、2または3回置換されているものである式Iの化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

## 【 0 0 3 3 】

3) 本発明は更に、R<sup>0</sup>が1) フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリルまたはフルオレニルよりなる群から選択される単環または2環の6 ~ 14員のアリール、ここでアリールはR<sup>8</sup>により相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2) ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

または、

## 【 0 0 3 4 】

3) アザベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフフェニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、2 - フリル、3 - フリル; イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、ピリミジニル、ピロリル; 2 - ピロリル、3 - ピロリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、2 - チエニルまたは3 - チエニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、これは更に、アクリジニル、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソレニル、6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル (ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジ

ニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピベラジニル、ピベリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリルで置換されており、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

【0035】

R 8 は 1 . フッ素、クロロまたはブロモ、

2 . - NO<sub>2</sub>、

3 . - CN、

4 . - C(O) - NH<sub>2</sub>、

5 . - OH、

6 . - NH<sub>2</sub>、

7 . - OCF<sub>3</sub>、

8 . 単環または2環の6 ~ 14 員のアリール、ここでアリールは前述の通り定義され、そしてハロゲンまたは - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキルで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

9 . - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、

- OH またはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10 . - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、- OH またはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

11 . - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>または、

12 . - SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>であるが、

ただし R<sup>0</sup>が前述の通り定義されるアリールまたはヘテロアリールである場合は、R 8 は少なくとも1つのハロゲン、- C(O) - NH<sub>2</sub>または - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル基であり、

ただし R<sup>0</sup>および V がフェニルである場合は、R 8 は - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル基ではなく、

【0036】

部分構造 D はフェニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピ

10

20

30

40

50

ラジニルよりなる群から選択される基であり、そして未置換であるか、または、R<sup>3</sup>で1、2、3または4回置換されるか、または、=Oで1または2回置換されており、Qは直接結合、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキレン-C(O)-NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>-C(O)-NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-、メチレンまたは-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキレンであり、

【0037】

R<sup>1</sup>は水素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R<sup>13</sup>で1~3回置換されているもの；-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-NH-R<sup>0</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-O-R<sup>15</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキレン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>4'</sup>)-R<sup>5'</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキルまたは-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-het、ここでhetはアゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサソール、1,3-ジオキサレン、1,3-ジオキサラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールよりなる群から選択される基であり、ここでhetは未置換であるかまたはR<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

【0038】

R<sup>4'</sup>およびR<sup>5'</sup>は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子または-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルであり、R<sup>2</sup>は直接結合であり、R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-Vは、アゼピン、アゼチジン、1,4-ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールよりなる群から選択される4~8員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるかR<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

R<sup>14</sup>はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、-OH、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(O)-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキル、-(

10

20

30

40

50

$C_0 - C_8$ ) - アルキル -  $SO_2 - N(R^{18}) - R^{21}$ 、 $-C(O) - NH - (C_1 - C_8) -$  アルキル、 $-C(O) - N - [(C_1 - C_8) - \text{アルキル}]_2$ 、 $-NR^{18} - C(O) - NH - (C_1 - C_8) - \text{アルキル}$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-S - R^{18}$ または $-NR^{18} - C(O) - NH - [(C_1 - C_8) - \text{アルキル}]_2$ であり、

ここで $R^{18}$ および $R^{21}$ は相互に独立して水素原子、 $-(C_1 - C_3) - \text{パーフルオロアルキル}$ または $-(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ であり、

#### 【0039】

Vは1) 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル、アザインドール(1H - ピロロピリジン)、アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサソール、1, 3 - ジオキサソレン、1, 3 - ジオキサラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサチエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択されるhet基であって上記の通り定義されるものであり、そしてここでhetは未置換であるか、R14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

#### 【0040】

2) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m - NR^{10} - SO_2 - NR^{10} - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - CH(OH) - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m -$ 、 $-(CH_2)_m - O - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - C(O) - NR^{10} - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - SO_2 - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} - C(O) - NR^{10} - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} - C(O) - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - C(O) - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - S - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - SO_2 - NR^{10} - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} - SO_2 - (CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} -$ 、 $-(CH_2)_m - O - C(O) - NR^{10} - (CH_2)_n -$ または $-(CH_2)_m - NR^{10} - C(O) - O - (CH_2)_n -$ であり、

nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、整数0、1、2、3、4、5または6であり、

#### 【0041】

Mは1) 水素原子、

2)  $-(C_1 - C_8) - \text{アルキル}$ 、ここでアルキルは未置換であるかまたはR14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

3)  $-C(O) - N(R^{11}) - R^{12}$ 、

4)  $-(CH_2)_m - NR^{10}$ 、

5) フェニルまたはナフチル、ここでフェニルまたはナフチルは未置換であるかまたはR14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6) ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルはアゼパン、アゼピン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、オキサゾール、[1, 4] - オキサゼパン、

ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、ピラジン、ピリダジン、ピリダジノン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロピラン、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、テトラジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオモルホリン、1, 6 - チオモルホリニル、チオフエン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールから誘導できる基から選択される基であり、該ヘテロサイクリルは未置換であるかまたはR 1 4で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

7) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは未置換であるかまたはR 1 4で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

【0042】

R 3は1) 水素原子、

2) ハロゲン、

3) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフルオロアルキル、

5) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - R 1 9、ここでR 1 9は、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d) - CF<sub>3</sub>または、

e) - CHF<sub>2</sub>、であるもの、

7) - CN、

8) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub>) - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは前述の通り定義され、そして未置換であるかR 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

9) - SO<sub>s</sub> - R<sup>11</sup>、ここでsは1または2であるもの、

10) - SO<sub>t</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、ここでtは1または2であるもの、

11) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - R<sup>11</sup>、

12) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>11</sup>、

13) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

14) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

15) NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>10</sup>、

16) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - h e t、ここでh e tは前述の通り定義され、そして未置換であるかR 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

17) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

18) - C(O) - O - C(R 1 5, R 1 6) - O - C(O) - R 1 7、

19) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、

20) - C(O) - O - C(R 1 5, R 1 6) - O - C(O) - O - R 1 7、

21) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここでアリールは前述の通り定義され、そしてR 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

22) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、ここでシクロアルキルは未置換であるかR 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10

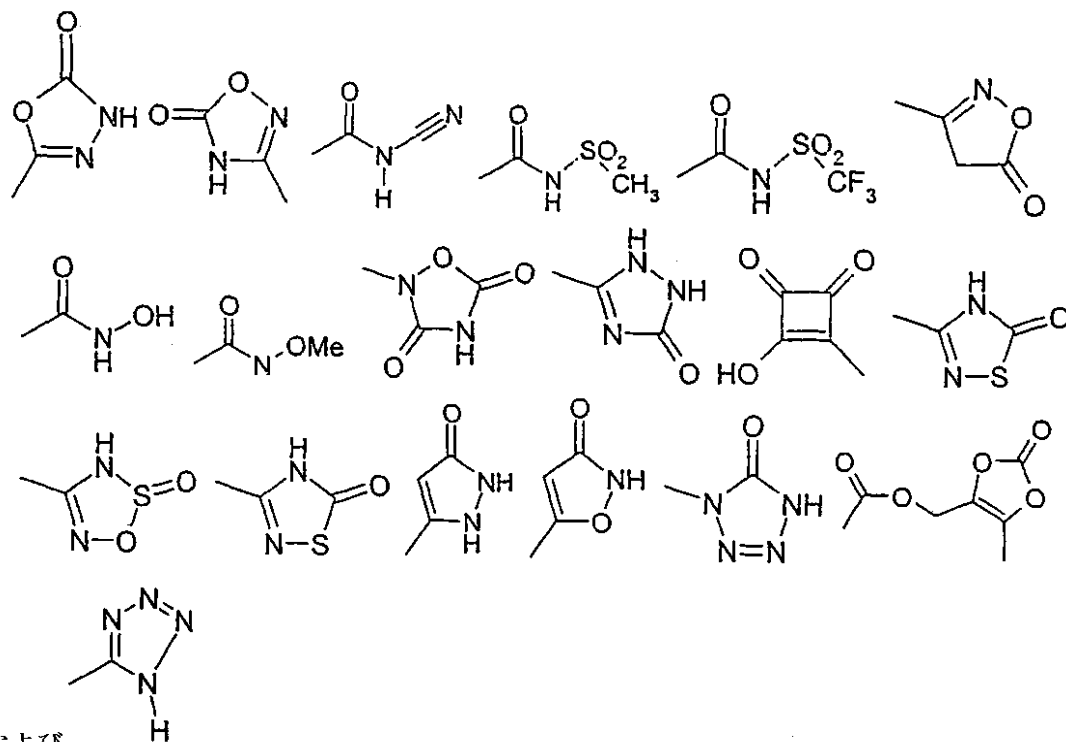
20

30

40

50

- 23) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、  
 24) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、  
 25) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキレン - CH<sub>2</sub> - OH、  
 26) - SO<sub>w</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、ここでwは1または2であるもの、  
 27) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、  
 28) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、または、  
 【0043】  
 29) 下記に列挙する基：  
 【化8】



および

ここでMeはメチルであるもの、であるか、または、  
 - OR 19の2個が隣接する原子と結合する場合は、それらはそれらが結合している原子と一緒に、1, 3 - ジオキソール環または2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシン環を形成することができ、これはR 13で1、2、3または4回置換されているものであり、

【0044】

- R 11およびR 12は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、  
 1) 水素原子、  
 2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、またはR 13で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、  
 3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここでアリールは前述の通り定義され、そしてアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、R 13でモノ、ジまたはトリ置換されており、  
 4) - O - R<sup>17</sup>、または、  
 5) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub>) - ヘテロサイクリル、ここでアルキルおよびヘテロサイクリルは前述の通り定義され、そして、相互に独立して未置換であるか、または、R 13でモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、



## 【 0 0 4 5 】

R 1 1 および R 1 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼピン、アゼチジン、1, 4 - ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[ 1, 4 ] オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択される環を形成することができ、これは未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

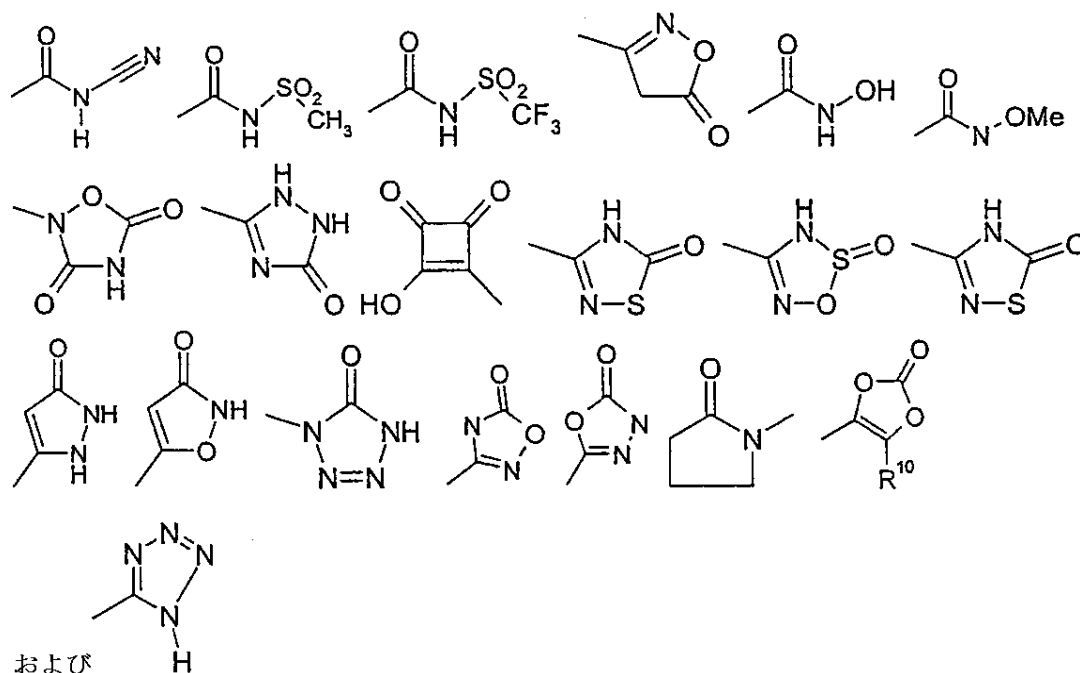
10

## 【 0 0 4 6 】

R 1 3 はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{アルコキシ}$ 、フェニル、フェニルオキシ、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルコキシ}-\text{フェニル}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$  または下記に列挙する基：

20

## 【 化 9 】



30

および

40

ここで Me はメチルであるもの、であり、

## 【 0 0 4 7 】

R<sup>10</sup> および R<sup>20</sup> は相互に独立して水素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{アルキル}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$  または  $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{パーフルオロアルキル}$  であり、

R 1 5 および R 1 6 は相互に独立して水素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、または一緒にな

50

ってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルよりなる群から選択される環を形成し、ここで各環は未置換であるか、または、 $R^{10}$ で1～3回置換されており、そして、

$R^{17}$ は - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル、 - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - OH、 - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - O - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル、 - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル、 - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - O - ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル、 - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか - OH、 - O - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキルまたは $R^{10}$ で1、2または3回置換されているものである式Iの化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

10

#### 【0048】

4) 本発明はまた、 $R^0$ は1) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または $R^8$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2) ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、または $R^8$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

20

または、

3) ピリジル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、フリル、2 - フリル、3 - フリル；チエニル、2 - チエニル、3 - チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリルであり、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか $R^8$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

そして更にピリジル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、フリル、2 - フリル、3 - フリル；チエニル、2 - チエニル、3 - チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルよりなる群から選択される基で置換されており、ここで該基は未置換であるか $R^8$ で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

30

#### 【0049】

$R^8$ は1. F、Cl、BrまたはI、

2. - C(O) - NH<sub>2</sub>、

3. - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、- OHまたはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

4. - O - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンまたはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの

40

であるが、

ただし、 $R^0$ が前述の通り定義されるアリールまたはヘテロサイクリルである場合は、 $R^8$ は少なくとも1つのハロゲンまたは - C(O) - NH<sub>2</sub>または - O - ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル基であり、

ただし $R^0$ およびVがフェニルである場合は、 $R^8$ は - O - ( $C_1 - C_8$ ) - アルキル基ではなく、

#### 【0050】

部分構造Dはフェニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリア

50

ゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルよりなる群から選択される基であり、そして未置換であるか、または、R<sup>3</sup>で1、2、3または4回置換されるか、または、=Oで1または2回置換されており、

Qは直接結合、-C(O)-; -SO<sub>2</sub>-, メチレン、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキレン-C(O)-NR<sup>10</sup>-または-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキレンであり、

R<sup>1</sup>は水素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-NH-R<sup>0</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキレン、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-C(O)-O-R<sup>15</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキルまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>4'</sup>)-R<sup>5'</sup>であり、ここでR<sup>4'</sup>およびR<sup>5'</sup>は相互に独立して同じかまたは異なり、そして水素原子または-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルであり、

R<sup>2</sup>は直接結合であり、

#### 【0051】

R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-Vはアゼチジン、アゼチジノン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリ、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールまたはチオモルホリンよりなる群から選択される4~7員の環状の基を形成でき、ここで該環状の基は未置換であるか、または、R<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

R<sup>14</sup>はフッ素、塩素、-OH、=O、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、-C(O)-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、-C(O)-N-[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>または-N(R<sup>18</sup>)-R<sup>21</sup>であり、ここでR<sup>18</sup>およびR<sup>21</sup>は相互に独立して水素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルであり、

#### 【0052】

Vは1,8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、アザインドール(1H-ピロロピリジン)、アジリジン、アジリン、アゼチジン、アゼチジノン、1,4-ジアゼパン、ピロール、ピロリジン、ピリドニル、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、テトラジン、テトラゾール、アゼピン、ジアジリン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジノン、ケトピペラジン、フラン、ピラン、ジオキサソール、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、イソオキサゾール、2-イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン、オキシラン、オキサジリジン、1,3-ジオキサソレン、1,3-ジオキサソラン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサジリジン、チオフエン、チオピラン、チエタン、チアゾール、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、1,2-オキサチオラン、チオジアゾール、チオピラン、1,2-チアジン、1,3-チアゾール、1,3-チアジン、1,4-チアジン、チアジアジンまたはチオモルホリンから誘導される化合物を含む群から選択される環状の基であり、

ここで該環状の基は未置換であるかR<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

2. フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R<sup>14</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

Gは直接結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>であり、

mは整数0、1、2、3または4であり、

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

Mは1. 水素原子、

2. ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルはアゼパン、アゼピン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、オキサゾール、[ 1, 4 ] - オキサゼパン、ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、ピラジン、ピリダジン、ピリダジノン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロピラン、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、テトラジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオモルホリン、1, 6 - チオモルホリニル、チオフエン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールから誘導できる基から選択される基であり、該ヘテロサイクリルは未置換であるかまたはR 1 4で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

3. - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるかまたはR 1 4で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4. - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、または、

5. - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>であり、

## 【 0 0 5 4 】

R 3は1) 水素原子、

2) ハロゲン、

3) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキル、

5) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - R 1 9、ここでR 1 9は、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d) - CF<sub>3</sub>または、

e) - CHF<sub>2</sub>、であるもの、

7) - CN、

8) - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>10</sup>、

9) - SO<sub>s</sub> - R<sup>11</sup>、ここでsは1または2であるもの、

10) - SO<sub>t</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、ここでtは1または2であるもの、

11) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - R<sup>11</sup>、

12) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>11</sup>、

13) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

14) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

15) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

16) - C(O) - O - C(R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>) - O - C(O) - R<sup>17</sup>、

17) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、

18) - C(O) - O - C(R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>) - O - C(O) - O - R<sup>17</sup>、

19) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

10

20

30

40

50

20) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

21) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - CH<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフルオロアルキレン - CH<sub>2</sub> - OH、

22) - SO<sub>w</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、ここでwは1または2であるもの、

$$23) - (C_0 - C_4) - \text{アルキレン} - C(O) - N(R^{11}) - R^{13}$$

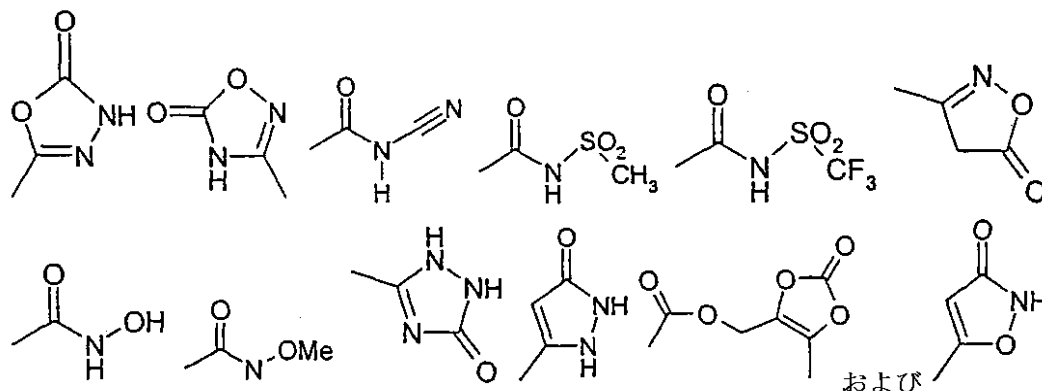
24) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>13</sup>、または、

【 0 0 5 5 】

25) 下記に列挙する基:

【化 1 0】

10



ここでMeはメチルであるもの、であるか、または、

- O R 1 9 の 2 個 が 隣 接 す る 原 子 と 結 合 す る 場 合 は 、 そ れ ら は そ れ ら が 結 合 し て い る 原 子 と 一 緒 に な っ て 1 , 3 - ジ オ キ ソ ー ル 環 ま た は 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - [ 1 , 4 ] ジ オ キ シ ン 環 を 形 成 す る こ と が で き 、 こ れ は R 1 3 で 1 、 2 、 3 ま た は 4 回 置 換 さ れ て い る も の で あ り 、

【 0 0 5 6 】

R 1 1 および R 1 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼピン、アゼチジン、1, 4 - ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[ 1, 4 ] オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、チオフエン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは 1, 2, 4 - トリアゾールよりなる群から選択される環を形成することができ、ここで該環は未置換であるか R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

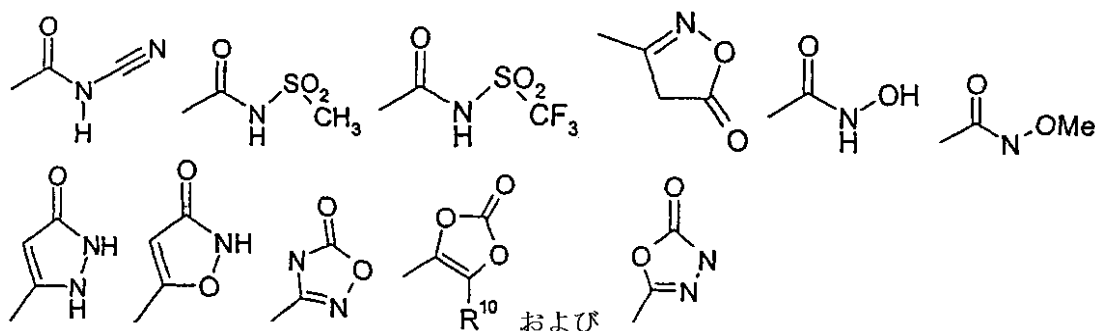
【 0 0 5 7 】

R<sup>13</sup>はフッ素、塩素、-NO<sub>2</sub>、-CN、=O、-OH、-CF<sub>3</sub>、-C(O)-O-R<sup>10</sup>、-C(O)-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-O-R<sup>10</sup>、-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-N(R<sup>10</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-S-R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、C(O)-R<sup>10</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルコキシ、フェニル、フェニロキシ、-O-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキル、-NH-C(O)-NH-R<sup>10</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-C(O)-O-C(R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>)-O-C(O)-R<sup>17</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ-フェニル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-C(O)-O-C(R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>)-O-C(O)-R<sup>17</sup>。

50

6) -O-C(O)-O-R<sup>17</sup>、-O-R<sup>15</sup>、-NH-C(O)-O-R<sup>10</sup>または下記に列挙する基：

【化11】



10

ここでMeはメチルであるもの、であり、

【0058】

R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>は相互に独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-OH、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルであり、

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は相互に独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルよりなる群から選択される環を形成し、ここで各環は未置換であるか、または、R<sup>10</sup>で1~3回置換されており、そして、

20

R<sup>17</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたはR<sup>10</sup>で1、2または3回置換されているものである式Iの化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

【0059】

30

5) 本発明はまた、R<sup>0</sup>は1、フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、1,3-ベンゾジオキソリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリジル、プリニルおよびプテリジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

または、

40

3、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルよりなる群から選択されるヘテロサイクリルであり、ここで該ヘテロサイクリルは未置換であるかR<sup>8</sup>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

そして更にピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピ

50

ラジニルよりなる群から選択される基で置換されており、ここで該基は未置換であるか R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

【 0 0 6 0 】

R 8 は 1 . F、C 1、B r、I、

2 . - C ( O ) - N H<sub>2</sub>、

3 . - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲン、- O H またはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4 . - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンまたはメトキシ基で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであるが、

ただし、R 0 が前述の通り定義されるアリールまたはヘテロサイクリルである場合は、R 8 は少なくとも 1 つのハロゲンまたは - C ( O ) - N H<sub>2</sub> または - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル基であり、

ただし R 0 および V がフェニルである場合は R 8 は - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル基ではなく、

部分構造 D はフェニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルよりなる群から選択される基であり、そして未置換であるか、または、R 3 で 1、2、3 または 4 回置換されるか、または、= O で 1 または 2 回置換されており、

Q は直接結合、- C ( O ) - ; - S O<sub>2</sub> -、- C ( O ) - O - メチレン、メチレンまたは - ( C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - C ( O ) - N R<sup>10</sup> - であり、

R<sup>1</sup> は水素原子または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキルであり、

R<sup>2</sup> は直接結合であり、

【 0 0 6 1 】

R<sup>1</sup> - N - R<sup>2</sup> - V はピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールまたはチオモルホリンよりなる群から選択される 4 ~ 7 員の環状の基を形成でき、ここで該環状の基は未置換であるか、または、R 14 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、

R 14 はフッ素、塩素、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルまたは - N H<sub>2</sub> であり、

【 0 0 6 2 】

V は 1 . 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル、アザインドリル ( 1 H - ピロロピリジル )、アゼチジン、アゼピン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリン、1, 3 - ジオキサラン、ジオキサゾール、フラン、イミダゾール、イソキノリン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、2 - イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、1, 2 - オキサチオラン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピペラジン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チエタン、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは 1, 2, 4 - トリアゾールから誘導される化合物を含む群から選択される環状の基であり、

ここで該環状の基は未置換であるか R 14 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

10

20

30

40

50

2. フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

G は直接結合、 $-(CH_2)_m-$  または  $-(CH_2)_m-NR^{10}$  であり、

m は整数 0、1、2、3 または 4 であり、

【0063】

M は 1. 水素原子、

2. ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは 1, 4 - ジアゼパン、ケトモルホリン、チオフェン、ピリダゾン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、ピリドニル、イミダゾール、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、テトラヒドロピラン、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、チアジアゾール、1, 6 - チオモルホリニル、またはチオモルホリンから誘導できる基から選択される基であり、該ヘテロサイクリルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

3.  $-(C_1-C_6)-$  アルキル、ここでアルキルは未置換であるかまたは R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

4.  $-(C_3-C_6)-$  シクロアルキル、であり、

【0064】

R 3 は 1) 水素原子、

2) ハロゲン、

3)  $-(C_1-C_4)-$  アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4)  $-(C_1-C_3)-$  パーフフルオロアルキル、

5) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6)  $-(C_0-C_4)-$  アルキレン - O - R 1 9、ここで R 1 9 は、

a) 水素原子、

b)  $-(C_1-C_4)-$  アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d)  $-CF_3$  または、

e)  $-CHF_2$ 、であるもの、

7)  $-CN$ 、

8)  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ 、

9)  $-SO_s-R^{11}$ 、ここで s は 1 または 2 であるもの、

10)  $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ 、ここで t は 1 または 2 であるもの、

11)  $-(C_0-C_4)-$  アルキレン - C(O) -  $R^{11}$ 、

12)  $-(C_0-C_4)-$  アルキレン - C(O) - O -  $R^{11}$ 、

13)  $-(C_0-C_4)-$  アルキレン - C(O) - N( $R^{11}$ ) -  $R^{12}$ 、

14)  $-(C_0-C_4)-$  アルキレン - N( $R^{11}$ ) -  $R^{12}$ 、

15)  $-(C_0-C_2)$  アルキレン - C(O) - O -  $(C_2-C_4)-$  アルキレン - O - C(O) -  $(C_1-C_4)-$  アルキル、

16)  $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、

17)  $-(C_0-C_2)$  アルキレン - C(O) - O -  $(C_2-C_4)-$  アルキレン - O - C(O) - O -  $(C_1-C_6)-$  アルキル、

18)  $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、または、

10

20

30

40

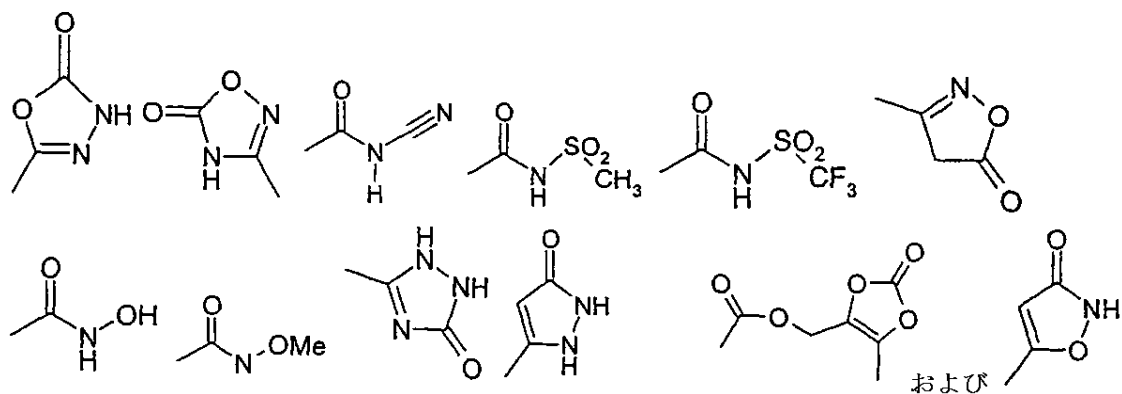
50



【 0 0 6 5 】

19) 下記に列挙する基：

【化 1 2】



ここで Me はメチルであるもの、であり、

【 0 0 6 6 】

R 1 1 および R 1 2 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているモノ、

3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、

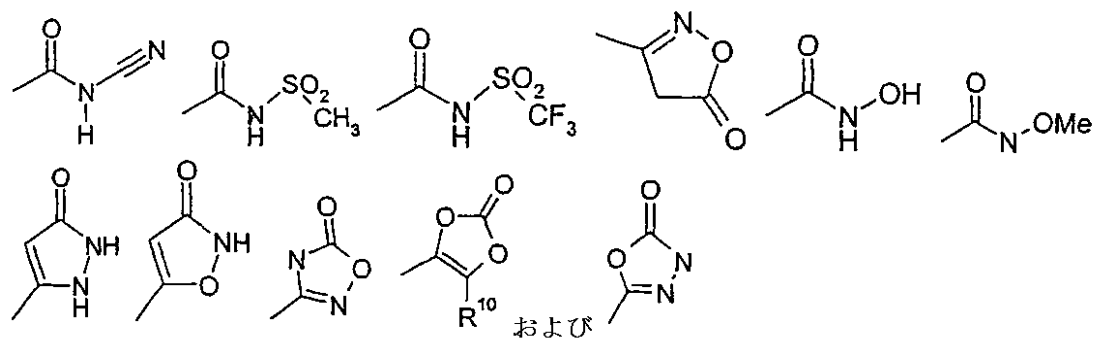
4) - O - R<sup>17</sup>、または、

5) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub>) - ヘテロサイクリル、ここでアルキルおよびヘテロサイクリルは相互に独立して未置換であるか、または、R<sub>13</sub>でモノ、ジまたはトリ置換されており、そしてヘテロサイクリルはアゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1, 4) - オキサゼパン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンから選択されるものであるか、または、R<sub>11</sub>とR<sub>12</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成し、これはアゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1, 4) - オキサゼパン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンよりなる群から選択され、ここで該環は未置換であるか、またはR<sub>13</sub>でモノ、ジまたはトリ置換されており、

【 0 0 6 7 】

R<sup>13</sup>はフッ素、-CN、=O、-OH、-CF<sub>3</sub>、-C(O)-O-R<sup>10</sup>、-C(O)-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-O-R<sup>10</sup>、-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S-R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルまたは下記に列挙する基：

【化 1 3】



10

20

30

40

50

ここで Me はメチルであるもの、であり、

$R^{10}$  および  $R^{20}$  は相互に独立して水素、 $-(C_1 - C_4)$  - アルキルまたは  $-(C_1 - C_3)$  - パーフルオアルキルであり、

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は相互に独立して水素、 $-(C_1 - C_4)$  - アルキル、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルよりなる群から選択される環を形成し、ここで各環は未置換であるか、または、 $R^{10}$  で 1 ~ 3 回置換されており、そして、

【0068】

$R^{17}$  は  $-(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $-(C_1 - C_6)$  - アルキル - OH、 $-(C_1 - C_6)$  - アルキル - O -  $-(C_1 - C_8)$  - アルキル -  $(C_3 - C_8)$  - シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$  - アルキル - O -  $(C_1 - C_6)$  - アルキルまたは  $-(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $(C_3 - C_8)$  - シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか - OH、 $-O - (C_1 - C_4)$  - アルキルまたは  $R^{10}$  で 1、2 または 3 回置換されているものである式 I の化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

【0069】

6) 本発明はまた、 $R^0$  は 1 . フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または  $R^8$  で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、

2 . ピリジルまたは 1 H - インダゾリル、ここでピリジルおよび 1 H - インダゾリルは未置換であるか、または  $R^8$  で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または、

3 . チエニル、チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよびチアゾリルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルはチエニル、2 - チエニルおよび 3 - チエニルよりなる群から選択される基で置換されており、ここで該基は未置換であるか、または  $R^8$  で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、であり、

$R^8$  は F、Cl、Br、 $-O - CH_3$  または  $-C(O) - NH_2$  であるが、

ただし  $R^0$  および V がフェニルである場合は  $R^8$  は  $-O - (C_1 - C_8)$  - アルキル基ではなく、

部分構造 D はフェニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはピラジニルよりなる群から選択される基であり、そして、未置換であるかまたは、 $R^3$  で 1、2、3 または 4 回置換されるか、または、 $=O$  で 1 または 2 回置換されており、

【0070】

Q は直接結合、 $-C(O) -$  ;  $-SO_2 -$ 、 $-C(O) - O -$  メチレン、 $-CH_2 - C(O) - NH -$  またはメチレンであり、

$R^1$  は水素原子であり、

$R^2$  は直接結合であり、

$R^1 - N - R^2 - V$  はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンよりなる群から選択される 4 ~ 8 員の環状の基であり、

$R^{14}$  はフッ素、塩素、メチル、エチル、 $=O$ 、 $-SO_2 - CH_3$  または  $-NH_2$  であり、

V は 1 . 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル、アザインドリル ( 1 H - ピロロピリジル )、アゼチジン、1 , 4 - ジアゼパン、イソオキサゾール、イソキノリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロリジン、キナゾリン、キノリンまたはテトラヒドロピランよりなる群から選択される基、ここで該環状の基は未置換であるか、または、 $R^{14}$  で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または、

2 . フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または、 $R^{14}$  で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、であり、

G は直接結合、 $-(CH_2)_m -$ 、 $-C(O) -$  または  $-(CH_2)_m - NR^{10} -$  であり、

m は整数 0、1 または 2 であり、

10

20

30

40

50

Mは水素原子、(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、アゼパニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリル、ケトモルホリニル、モルホリニル、[1, 4] オキサゼパニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、1, 6 - チオモルホリニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジニルまたはテトラヒドロピラニル、ここでこれらの基は未置換であるかまたはR<sub>14</sub>で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、であり、

【0071】

R<sub>3</sub>は1) 水素原子、

2) フッ素、塩素、

3) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R<sub>13</sub>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフルオロアルキル、

5) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R<sub>13</sub>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

6) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレン - O - R<sub>19</sub>、ここでR<sub>19</sub>は、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R<sub>13</sub>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c) フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、R<sub>13</sub>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d) - CF<sub>3</sub>または、

e) - CHF<sub>2</sub>、であるもの、

7) - CN、

8) - NR<sup>10</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>10</sup>、

9) - SO<sub>s</sub> - R<sup>11</sup>、ここでsは1または2であるもの、

10) - SO<sub>t</sub> - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、ここでtは1または2であるもの、

11) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - R<sup>11</sup>、

12) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>11</sup>、

13) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

14) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

15) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

16) - C(O) - O - C(R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>) - O - C(O) - R<sub>17</sub>、

17) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、または

18) - C(O) - O - C(R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>) - O - C(O) - O - R<sub>17</sub>、であり、

【0072】

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R<sub>13</sub>で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、

4) - O - R<sup>17</sup>、または、

5) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - ヘテロサイクリル、ここでアルキルおよびヘテロサイクリルは相互に独立して未置換であるか、または、R<sub>13</sub>でモノ、ジまたはトリ置換されており、そしてヘテロサイクリルはアゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1, 4) - オキサゼパンまたはピロリジンよりなる群から選択されるものであるか、または、

R<sub>11</sub>とR<sub>12</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成でき、これはアゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1, 4) - オキサゼパン、ピペラジン、ピペ

10

20

30

40

50

リジン、ピロリジンまたはチオモルホリンよりなる群から選択され、ここで該環は未置換であるか、またはR<sup>13</sup>でモノ、ジまたはトリ置換されており、

R<sup>13</sup>はフッ素、-CN、=O、-OH、-CF<sub>3</sub>、-C(O)-O-R<sup>10</sup>、-C(O)-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-N(R<sup>10</sup>)-R<sup>20</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキレン-O-R<sup>10</sup>、-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S-R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-NHまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルであり、

R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>は相互に独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルであり、

#### 【0073】

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は相互に独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルよりなる群から選択される環を形成し、ここで各環は未置換であるか、または、R<sup>10</sup>で1~3回置換されており、そして、

R<sup>17</sup>は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたは-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は未置換であるか-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたはR<sup>10</sup>で1、2または3回置換されているものである式Iの化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

#### 【0074】

7) 本発明は更に、R<sup>0</sup>は1、フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、

2、ピリジルまたは1H-インダゾリル、ここでピリジルおよび1H-インダゾリルは未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または、

3、チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよびチアゾリルよりなる群から選択されるヘテロサイクリル、ここで該ヘテロサイクリルはチエニル、2-チエニルおよび3-チエニルよりなる群から選択される基で置換されており、ここで該基は未置換であるか、またはR<sup>8</sup>で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、であり、

R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>または-O-CH<sub>3</sub>であるが、

ただしR<sup>0</sup>およびVがフェニルである場合は、R<sup>8</sup>は-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基ではなく、

部分構造Dはフェニル、ピリジル、チエニルまたはピリミジニルよりなる群から選択される基であり、そして未置換であるかまたは、R<sup>3</sup>で1、2、3または4回置換されるか、または、=Oで1または2回置換されており、

Qは-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-またはメチレンであり、

R<sup>1</sup>は水素原子であり、

R<sup>2</sup>は直接結合であり、

R<sup>14</sup>はフッ素または=Oであり、

Vはピペリジニルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、または、R<sup>14</sup>で相互に独立してモノまたはジ置換されているものであり、

Gは直接結合または-C(O)-であり、

Mは水素原子、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、イソプロピル、シクロプロピル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニルまたは1-6-チオモルホリニルであり、ここでこれらの基は未置換であるかまたはR<sup>14</sup>で相互に独立してモノまたはジ置換されているものであり、

#### 【0075】

R<sup>3</sup>は1) 水素原子、

2) フッ素、塩素、

10

20

30

40

50

3) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

4) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレン - O - R 1 9、ここで R 1 9 は

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

c) - CF<sub>3</sub>、であるもの、

5) - SO<sub>2</sub> - R<sup>11</sup>、

6) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>11</sup>、

7) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - C(O) - N(R<sup>11</sup>) - R<sup>12</sup>、

8) - (C<sub>0</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレン - C(O) - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - O - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、または

9) - C(O) - O - C(R 1 5, R 1 6) - O - C(O) - O - R 1 7、であり、

【0076】

R 1 1 および R 1 2 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、そして、

1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R 1 3 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているモノ、または、

3) - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキルであるか、または、

R 1 1 と R 1 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成でき、これはアゼチジン、モルホリン、(1, 4) - オキサゼパンまたはピペリジンよりなる群から選択され、ここで該環は未置換であるか、または R 1 3 でモノ、ジまたはトリ置換されており、

R 1 3 はフッ素、= O、- OH、- CF<sub>3</sub>、- C(O) - O - R<sup>10</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキルまたは - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - R<sup>10</sup> であり、

R<sup>10</sup> は水素原子または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 1 5 および R 1 6 は相互に独立して水素原子または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、そして、

R 1 7 は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - OH または - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキルである式 I の化合物であって、全てのその立体異性体形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に耐容性のある塩に関する。

【0077】

8) 本発明は更に、下記物質、

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

1 - [(4 - クロロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 4 - イル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミ

10

20

30

40

50

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボ

50

ン酸、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

10

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

【 0 0 8 0 】

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

20

、  
1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

30

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

40

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

【 0 0 8 1 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロ

50

- キシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 【0082】
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - アミド、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド、
- 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、



## 【 0 0 8 3 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニ  
ル ] - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - ピペラジン - 1  
- イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ]  
- アミド、

10

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキ  
シ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モ  
ルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 -  
オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール  
- 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロ  
キシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (   
1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( 3 - ヒドロ  
キシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (   
1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

20

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 -  
[ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 -  
[ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

## 【 0 0 8 4 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド  
] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

30

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド  
] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプ  
ロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボ  
ン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプ  
ロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボ  
ン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

40

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプ  
ロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボ  
ン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプ  
ロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボ  
ン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 4 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

50

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸カルボキシメチルエステル、

【 0 0 8 5 】

1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

【 0 0 8 6 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸カルボキシメチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル

10

20

30

40

50

] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール -  
 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、  
 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ -  
 ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、  
 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ -  
 ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、  
 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
 - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、  
 3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
 - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

10

## 【 0 0 8 7 】

4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル )  
 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 -  
 イル ) - アミド、  
 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン -  
 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - アミド、  
 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1  
 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペ  
 リジン - 4 - イル ) - アミド、  
 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ -  
 ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、  
 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ -  
 ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、  
 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
 - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル  
 、  
 3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
 - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル  
 、  
 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
 - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、  
 1 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピ  
 ル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸  
 、  
 3 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピ  
 ル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸  
 、

20

30

## 【 0 0 8 8 】

1 - ( 5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル -  
 ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、 1  
 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ]  
 - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール -  
 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、  
 7 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
 ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリ  
 ン - 8 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド、  
 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
 ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイ  
 ミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

40

50

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

【 0 0 8 9 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸、

【 0 0 9 0 】

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸、

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、  
 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

【 0 0 9 1 】

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸、または、

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

である式 I の化合物に関する。

【 0 0 9 2 】

一般的に、式 I の化合物において 1 つより多く存在する場合がある何れの基、残基、ヘテロ原子、数等の意味も、何れかの他の存在におけるその基、残基、ヘテロ原子、数等の

10

20

30

40

50

意味とは独立している。式 I の化合物において 1 つより多く存在する場合がある全ての基、残基、ヘテロ原子、数等は同じかまたは異なっている。

#### 【 0 0 9 3 】

本明細書においては、アルキルという用語は、その最も広範な意味において、線状、即ち直鎖、または分枝鎖であることができ、そして非環状または環状の基であることができ、または非環状または環状のサブユニットの何れかの組み合わせを含む炭化水素基を意味する。更にまた、本明細書においては、アルキルという用語は表現上、飽和基並びに不飽和の基を包含し、後者の基は二重結合および/または三重結合 1 つまたは 1 つより多く、例えば 1、2 または 3 つを含むが、ただし、二重結合は芳香族が生じるような態様で環状のアルキル基中に位置してはならない。このような記述全てはアルキル基が他の残基上、例えばアルコキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基またはアリールアルキル残基中の置換基として存在する場合にも適用する。「- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル」または「- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキレン」の例は、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を含むアルキル基であり、例えばメチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピル、プロピレン、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル、全てのこれらの基の n - 異性体、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2, 2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、s - ブチル、t Bu、t - ペンチル、s - ブチル、t - ブチルまたは t - ペンチルである。「- (C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル」または「- (C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキレン」という用語は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を含む炭化水素基である。「- C<sub>0</sub> - アルキル」または「- C<sub>0</sub> - アルキレン」という用語は共有結合である。不飽和のアルキル基は例えばアルケニル基、例えばビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル (= アリル)、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、5 - ヘキセニルまたは 1, 3 - ペンタジエニル、またはアルキニル基、例えばエチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (= プロパルギル) または 2 - ブチニルである。アルキル基はまたそれらが置換されている場合に不飽和であることもできる。「- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキルの環状のアルキル基の例は、環炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を含むシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり、これらはまた置換および/または未置換であることができる。不飽和の環状アルキル基および不飽和のシクロアルキル基、例えばシクロペンテニルまたはシクロヘキセニルは何れかの炭素原子を介して結合していることができる。

#### 【 0 0 9 4 】

「単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリール」または「- (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール」という用語は環内に炭素原子 6 ~ 14 個を含む芳香族の炭化水素基を意味するものとする。「- (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール基の例はフェニル、ナフチル、例えば 1 - ナフチルおよび 2 - ナフチル、ビフェニリル、例えば 2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリルおよび 4 - ビフェニリル、アントリルまたはフルオレニルである。ビフェニリル基、ナフチル基、および、特に、フェニル基が好ましいアリール基である。

#### 【 0 0 9 5 】

「単環または 2 環の 4 ~ 15 員のヘテロサイクリル」または「- (C<sub>4</sub> - C<sub>15</sub>) - ヘテロサイクリル」という用語は環炭素原子 4 ~ 15 個のうちの 1 つまたは 1 つより多くが窒素、酸素またはイオウのようなヘテロ原子で置き換えられている複素環を指す。例はアクリジニル、8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル、アザインドール (1 H - ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、

1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソレニル、3, 3 - ジオキソ[1, 3, 4] オキサチアジニル、6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルである。

# 【0096】

好ましいものはベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、2 - フリル、3 - フリル；イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、ピリミジニル、ピロリル；2 - ピロリル、3 - ピロリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアゾリル、2 - チエニルおよび3 - チエニルである。

# 【0097】

同様に好ましいものは下記：

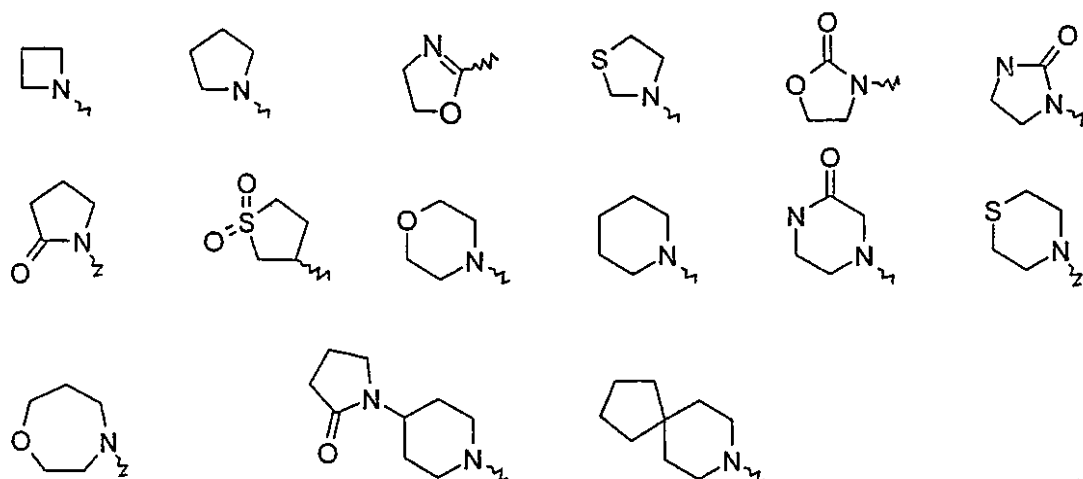
10

20

30

40

## 【化 1 4】



10

のものである。

## 【0098】

「het」または「ヘテロ原子1、2、3または4個を含む3～7員の環状の基」という用語はアゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサール、1,3-ジオキサレン、1,3-ジオキサラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサチエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールのような化合物から誘導できる複素環の構造を指す。

20

30

## 【0099】

「R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-Vは4～8員の環状の基を形成できる」または「R<sup>1</sup>1およびR<sup>1</sup>2はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子以外に酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なる環ヘテロ原子1または2個を含むことができる4～8員の単環の複素環を形成できる」という用語はアゼパン、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、2,3-ジヒドロインドール、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、インドール、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールのような化合物から誘導できる複素環の構造を指す。

40

50



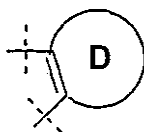
## 【 0 1 0 0 】

「 R 1 5 および R 1 6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 6 員の炭素環を形成できる」という用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような化合物から誘導できる構造を指す。

## 【 0 1 0 1 】

「 式 I における下記：

## 【 化 1 5 】



10

の部分構造」または「部分構造 D」という用語は、窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 0、1、2、3 または 4 個を含む 4 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または芳香族の環状の基」とはアゼパン、アゼチジン、アゼチン、アゾカン、アゾカン - 2 - オン、シクロブチル、シクロオクタン、シクロオクテン、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1, 2 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、[ 1, 4 ] ジアゾカン、[ 1, 2 ] ジアゾカン - 3 - オン、[ 1, 3 ] ジアゾカン - 2 - オン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサソール、1, 3 - ジオキサソレン、1, 3 - ジオキサソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、[ 1, 4 ] オキサゾカン、[ 1, 3 ] オキサゾカン - 2 - オン、オキセタン、オキソカン、オキソカン - 2 - オン、ピペラジン、ピペリジン、フェニル、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエタン、チオカン、チオカン - 1, 1 - ジオキシド、チオカン - 1 - オキシド、チオカン - 2 - オン、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは 1, 2, 4 - トリアゾールのような化合物から誘導できる構造を指す。

20

30

## 【 0 1 0 2 】

「部分構造 D」という用語は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 0、1、2、3 または 4 個を含む 5 ~ 6 員の飽和、部分不飽和または芳香族の環状の基」とはシクロペンチル、シクロヘキシル、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキサソール、1, 3 - ジオキサソレン、1, 3 - ジオキサソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、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、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサチオラン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、フェニル、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピラジン、ピラジノン、ピリダジン、ピリダゾン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピリミドン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、テトラジン、テトラゾール、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2

40

50

、3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - テトラゾールのような化合物から誘導できる構造を指す。

#### 【0103】

「R1およびR3はそれらが結合している原子と一緒にあって窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個までを含む6～8員の環状の基を形成できる」という用語は、アゾカン、アゾカン - 2 - オン、シクロヘブチル、シクロヘキシル、シクロオクタン、シクロオクテン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、[1, 4]ジアゾカン、[1, 2]ジアゾカン - 3 - オン、[1, 3]アゾカン - 2 - オン、ジオキサジン、[1, 4]ジオキサカン、ジオキサソール、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、[1, 4]オキサゾカン、[1, 3]オキサゾカン - 2 - オン、オキサカン、オキサカン - 2 - オン、フェニル、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1H - アゾシン - 2 - オンまたはチオモルホリンのような化合物から誘導できる構造を指す。「オキソ基」または「=O」という用語はカルボニル(-C(O)-)またはニトロソ(-N=O)のような基を指す。

#### 【0104】

複素環の上記列挙した名称の多くは不飽和または芳香族の環系の化学名であるという事実は4～15員の単環または多環の基のみが対応する不飽和の環系から誘導されることを意味するわけではない。記載した名称は環の大きさおよびヘテロ原子の数およびその相対的位置に関して環系を説明する役割のみを有する。上記した通り、4～15員の単環または多環の基は飽和、または部分不飽和、または芳香族であることができ、そして即ち、上記した複素環自体からのみならず全てのその部分的または完全に水素化された類縁体から、そして、そのより不飽和度の高い類縁体からも適宜誘導できる。この基を誘導してよい前記列挙した複素環の完全または部分水素下の類縁体の例として、以下のもの、即ち、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1, 3 - ジオキサラン、2 - イミダゾリン、イミダゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール、1, 3 - オキサゾリジン、4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール、1, 3 - チアゾリジン、パーヒドロ - 1, 4 - ジオキサン、ピペラジン、パーヒドロ - 1, 4 - オキサジン (= モルホリン)、パーヒドロ - 1, 4 - チアジン (= チオモルホリン)、パーヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。

#### 【0105】

「-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキルという用語は部分的または完全にフッ素化されたアルキル基であり、これは-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF-CF<sub>3</sub>、-CHF-CHF<sub>2</sub>、-CHF-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CHF-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CHF-CHF-CF<sub>3</sub>、-CHF-CHF-CHF<sub>2</sub>、-CHF-CHF-CH<sub>2</sub>F、-CHF-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CHF-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CHF-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CHF-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CHF-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CHF-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-CHF-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>または-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Fのような基から誘導できる。

#### 【0106】

「-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-パーフルオロアルキレン」という用語は部分的または完全にフッ素化されたアルキレン基であり、これは-CF<sub>2</sub>-、-CHF-、-CHF-CHF<sub>2</sub>-、-

CHF-CHF-、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CHF-、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CF<sub>2</sub>-CHF-、-CH<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CHF-CHF-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF-、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHF-、-CHF-CHF-CF<sub>2</sub>-、-CHF-CHF-CHF-、-CHF-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CHF-CH<sub>2</sub>-CHF-、-CHF-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CHF-CF<sub>2</sub>-CHF-、-CF<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>-、-CF<sub>2</sub>-CHF-CHF-、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-、-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF-、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-または-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHFのような基から誘導できる。

#### 【0107】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素、特に好ましくは塩素または臭素である。

10

#### 【0108】

式Ⅰの化合物中に存在する光学活性の炭素原子は相互に独立してR配置またはS配置を有することができる。式Ⅰの化合物は純粋なエナンチオマーまたは純粋なジアステレオマーの形態、または、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ混合物の形態で存在できる。本発明は純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物並びに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は式Ⅰの立体異性体2つまたはそれより多くの混合物を含み、そして、混合物中の立体異性体の全ての比を包含する。式Ⅰの化合物がE異性体またはZ異性体（またはシス異性体またはトランス異性体）として存在できる場合は、本発明は純粋なE異性体および純粋なZ異性体および全ての比のE/Z混合物の両方に関する。本発明はまた式Ⅰの化合物の全ての互変異性形を包含する。

20

#### 【0109】

E/Z異性体を含むジアステレオマーは例えばクロマトグラフィーにより個々の異性体に分離できる。ラセミ混合物は慣用的な方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィーにより、または、分割により、例えば光学活性の酸または塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化により2つのエナンチオマーに分離することができる。式Ⅰの立体化学的に均一な化合物もまた、立体化学的に均一な原料を用いるか、または、立体選択的反応を用いることにより得ることができる。

#### 【0110】

30

式Ⅰの化合物の生理学的に耐容性のある塩は例えば生理学的に許容される、特に製薬上利用可能な塩である非毒性の塩である。酸の基、例えば、カルボキシル基COOHを含む式Ⅰの化合物のこのような塩は、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩、および、生理学的に耐容性のある第4アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムとの塩、およびアンモニアおよび生理学的に忍容性のある有機アミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミンとの酸付加塩である。式Ⅰの化合物に含まれる塩基の基、例えばアミノ基またはグアニジノ基は例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸と、または、有機カルボン酸およびスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸と酸付加塩を形成する。

40

#### 【0111】

塩基の基と酸の基、例えばグアニジノ基およびカルボキシル基を同時に含んでいる式Ⅰの化合物は、やはり本発明に包含される両性イオン（ベタイン）として存在できる。

#### 【0112】

式Ⅰの化合物の塩は当業者のよく知る慣用的な方法、例えば溶媒または分散媒体中で式Ⅰの化合物を無機または有機の酸または塩基と混合することにより、または、他の塩からカチオン交換またはアニオン交換により得ることができる。本発明はまた低い生理学的耐

50

容性のために医薬品中に直接は適していないが、例えば式 I の化合物を更に化学修飾するための中間体として、または、生理学的に耐容性のある塩の製造のための原料として適するような、式 I の化合物の塩も全て包含する。本発明は更に式 I の化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物またはアルコール付加物も包含する。本発明は更に、式 I の化合物の誘導体および修飾物、例えばプロドラッグ、保護された形態、および、他の生理学的に耐容性のある誘導体、並びに式 I の化合物の活性な代謝産物も包含する。本発明は特に生理学的条件下において式 I の化合物に変換され得る式 I の化合物のプロドラッグおよび保護された形態に関する。式 I の化合物の適当なプロドラッグ、即ち例えば溶解度、生物学的利用能または作用持続時間に関して所望の態様で改良されている特性を有する式 I の化合物の化学修飾誘導体は当業者の知るとおりである。プロドラッグに関するより詳細な情報は標準的な文献、例えば、全て参照により本明細書に組み込まれる *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115 - 130; または H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443 に記載されている。式 I の化合物のために適するプロドラッグは特にアシル化可能な窒素含有基、例えばアミノ基およびグアニジノ基のアシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグおよび式 I の化合物に存在するカルボン酸のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグにおいては、このような基中の窒素原子上の水素原子 1 つまたは 1 つより多く、例えば 1 つまたは 2 つがアシル基またはカーバメート、好ましくは  $(C_1 - C_6)$  - アルキルオキシカルボニル基で置き換えられている。アシルプロドラッグまたはカーバメートプロドラッグのための適当なアシル基およびカーバメート基は例えば  $R^{P1} - CO -$  および  $R^{P2}O - CO -$  であり、ここで  $R^{P1}$  は水素、 $(C_1 - C_{18})$  - アルキル、 $(C_3 - C_8)$  - シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_6 - C_{14})$  - アリール、*Het* -,  $(C_6 - C_{14})$  - アリール -  $(C_1 - C_4)$  - アルキル - または *Het* -  $(C_1 - C_4)$  - アルキル - であり、そして  $R^{P2}$  は水素を除き  $R^{P1}$  について示した意味を有する。

#### 【0113】

特に好ましい式 I の化合物は基の 2 つまたはそれより多くが式 I の好ましい化合物に関し前に記載したとおり定義されるか、基がその一般的定義において、または、前に記載した好ましい化合物の定義において示される基の特定の意味の 1 つまたはそれより多くを有するものである。

#### 【0114】

式 I の全ての好ましい化合物に関しても、全てのその立体異性体の形態および何れかの比のその混合物およびその生理学的に許容される塩は明らかに本発明の主題であり、そのプロドラッグも同様である。同様に、やはり式 I の全ての好ましい化合物において、分子内に 1 つ以上存在する全ての基は相互に独立して同じかまたは異なっている。

#### 【0115】

式 I の化合物は自体公知であり当業者の知る操作法および手法を用いて製造できる。式 I の化合物の製造において適用できる一般的な合成の操作法において使用される原料およびビルディングブロックは当業者が容易に入手できるものである。多くの場合においてこれらは市販されているか、または、文献に記載されている。それ以外の場合は、それらは文献記載の操作法と同様に、または、本出願に記載した操作法またはそれと類似の方法により、容易に入手できる前駆体化合物から製造できる。

#### 【0116】

一般的に、式 I の化合物は、例えば式 I から逆合成的により誘導できるフラグメント 2 つまたはそれより多くを連結することにより収斂的合成の過程において製造できる。より詳しくは、適当に置換された原料ベンゾイミダゾール誘導体を式 I の化合物の製造におけるビルディングブロックとして使用する。市販されていない場合は、このようなベンゾイミダゾール誘導体はベンゾイミダゾール環系の形成に関するよく知られた標準的な操作法

に従って製造できる。適当な前駆体分子を選択することにより、これらのベンゾイミダゾールの合成はベンゾイミダゾール系の種々の位置への種々の置換基の導入を可能とし、これを化学的に修飾することができ、これにより、最終的に所望の置換基パターンを有する式 I の化合物に到達できる。ベンゾイミダゾールの化学およびその製造のための合成操作法に関する多くの詳細および文献参考例が記載されている包括的な論文の 1 つは J. Backes, B. Heinz, W. G. Ried の Houben - Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (有機化学の方法) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, Vol. E8c Heterene である。

【0117】

10

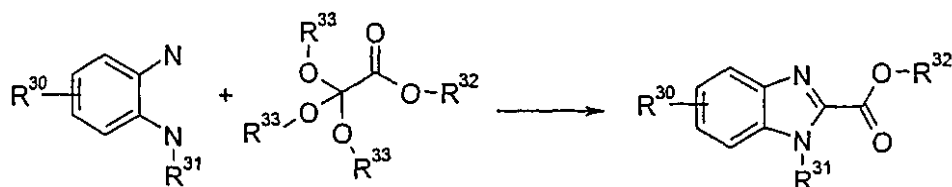
原料のベンゾイミダゾール誘導体が市販されておらず、そして合成しなければならない場合は、それは例えば上記したよく知られたベンゾイミダゾール合成にしたがって行うことができる。以下に本発明の実施形態に関する特に有利な操作法を列挙し、簡単に参照するが、それらは文献で包括的に考察されている標準的な操作法であり、当業者がよく知るものである。常時明示的に示すわけではないが特定の例においては位置異性体が以下に記載する反応の合成の間に生じる場合がある。しかしなお、位置異性体のこのような混合物は例えば分取 HPLC のような現代的な分離手法により分離できる。

【0118】

1) J. H. Musser et al., Synth. Commun. 1984, 10, 947.

20

【化16】

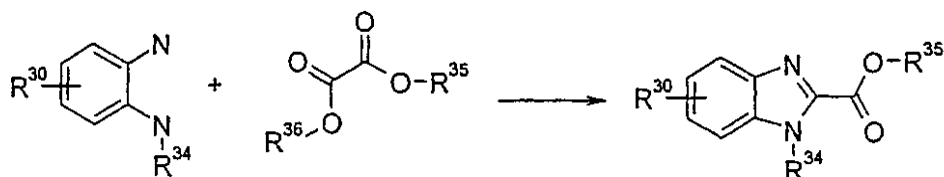


【0119】

2) Reissert et al., Chem. Ber. 1905, 38, 93.

【化17】

30



【0120】

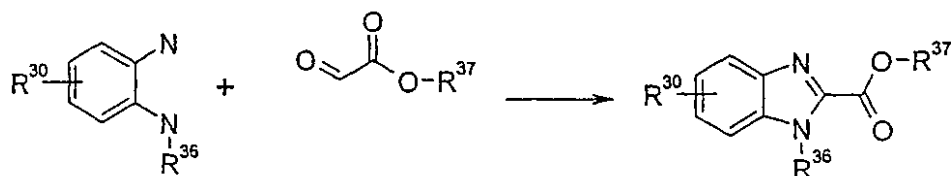
3) a) Usherwood et al., J. Chem. Soc. 1923, 123, 1082

b) J. R. Young et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 827.

40

c) H. Yukawa et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 10, 1267.

【化18】

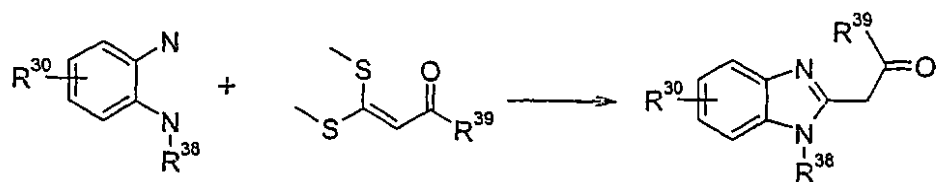


50

## 【0121】

4) Z. - T. Huang et al., Tetrahedron 1992, 48, 2325.

## 【化19】

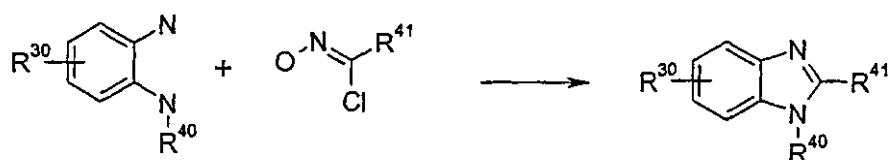


10

## 【0122】

5) A. O. Abdelhamid et al., J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 403.

## 【化20】

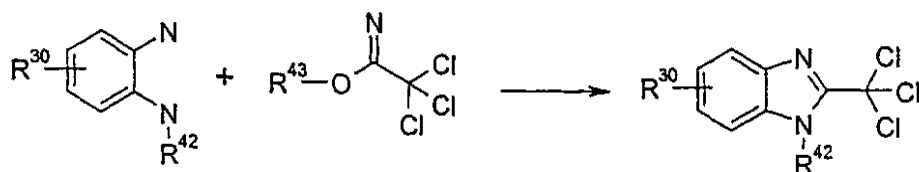


## 【0123】

6) a) G. Holan et al., J. Chem. Soc. 1967, 20.  
 b) G. Crank et al., Aust. J. Chem. 1982, 35, 775.  
 c) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.  
 d) P. Louvet et al., Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 71.  
 e) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.

20

## 【化21】

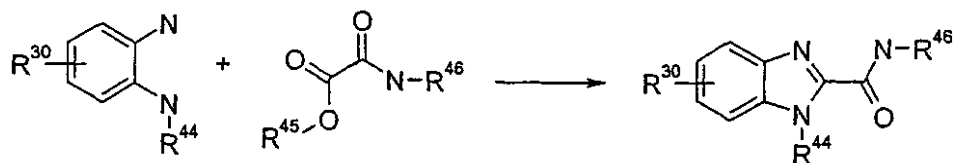


30

## 【0124】

7) P. A. Petyunin et al., Khim. Geterosikl Soedin 19982, 5, 684.

## 【化22】



40

## 【0125】

8) C. T. Brain et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, 1893.

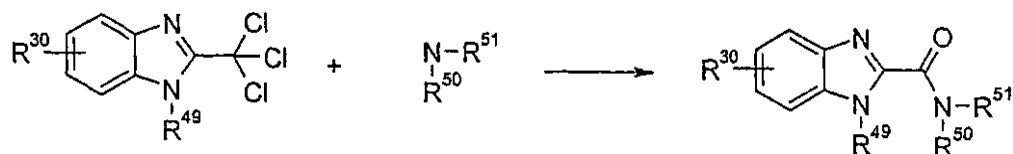
【化23】



【0126】

9) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25

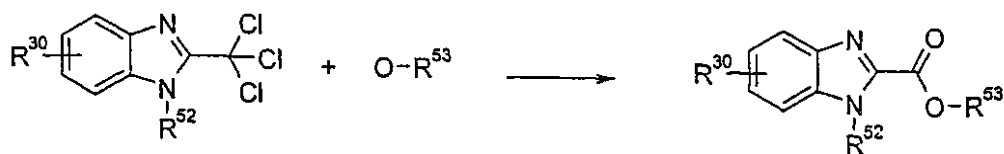
【化24】



【0127】

10) E. L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25

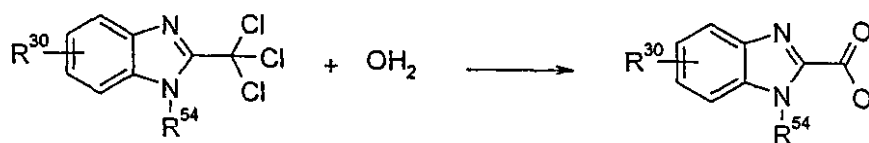
【化25】



【0128】

11) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.

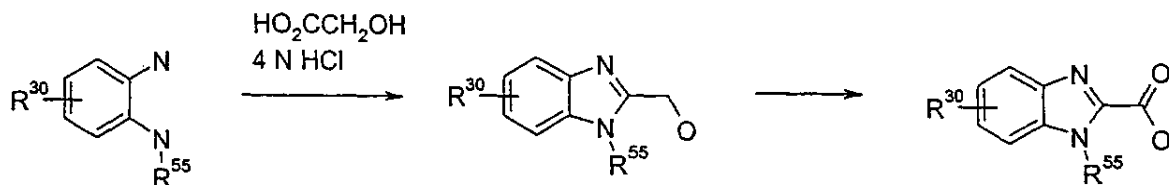
【化26】



【0129】

12) A. Orjales et al., Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 415.

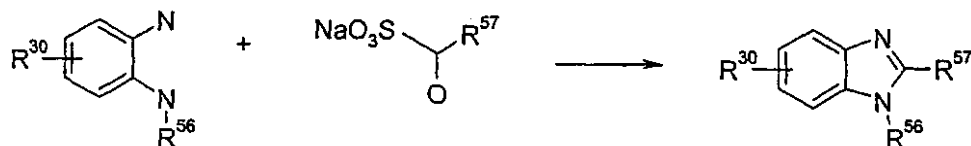
【化27】



【0130】

13) H. Goeker et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2001, 334, 148.

## 【化28】



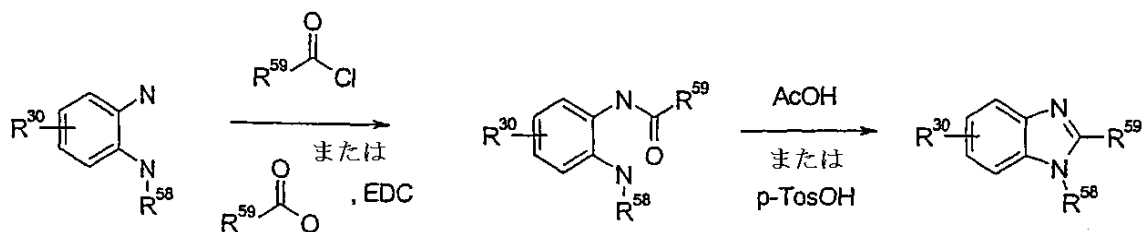
## 【0131】

14) a) R. B. Baudy et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 1516.

## 【0132】

b) Y. K. Yun et al., Synlett 2002, No. 5, 739.

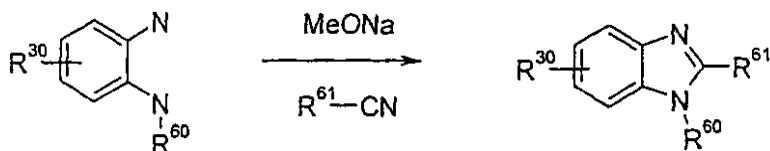
## 【化29】



## 【0133】

15) N. Nabulsi, R. Gandour, J. Org. Chem. 1991, 56, 2260.

## 【化30】



## 【0134】

原料における置換基に応じて、特定のベンゾイミダゾール合成においては、位置異性体の混合物が得られるが、これは分取HPLCのような現代的な分離手法により分離できる。

## 【0135】

更にまた、式Iのベンゾイミダゾール環系において所望の置換基を得るためには、ベンゾイミダゾール合成の間に環系に導入された官能基を化学修飾することができる。特に、ベンゾイミダゾール環系に存在する基は種々の反応により修飾でき、これにより所望の基R<sup>30</sup>が得られる。例えば2位に水素原子を有するベンゾイミダゾールはケン化およびその後の対応する位置におけるエステル基を有するベンゾイミダゾールの脱カルボキシル化により得られる。2位、4位、5位、6位および7位のカルボン酸基および酢酸基はカルボンの鎖伸長のための通常の反応によりその同族体に変換できる。ハロゲン原子は例えば後に記載する文献に記載された操作法に従って導入できる。ベンゾイミダゾールのフッ素化の場合は、N-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウムトリフレートが選択すべき試薬である(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8563)が、この試薬に限定されない。ベンゾイミダゾールの塩素化、臭素化またはヨウ素化は元素ハロゲンの反応により、または、NCS、NBSまたはNISおよび多くの他の当業者の知る試薬を用いることにより行うことができる。これらの操作法は例えば、Y. Shi et al., Synth. Commun. 1993, 23, 2623; H. Rapoport et al., Synthesis 1988, 767; R. Jones et al., J. Org. Chem. 1999, 6

10

20

30

40

50



4, 6575; J. Sessler et al., Chem. Eur. J. 2001, 7, 721に記載されている。反応条件、試薬、化学量論および置換パターンに応じて、ハロゲンは2位および/または4位および/または5位および/または6位および/または7位に導入する。選択的ハロゲン/金属交換、または、選択的水素/金属交換とその後の広範な種類の親電子物質との反応によるメタル化により、種々の置換基を複素環核において導入できる(R. Breslow et al., J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5337; P. Knochel et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 4618; S. Ohta et al., Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 1831)。ベンゾイミダゾール構造内に存在するハロゲンまたはヒドロキシ基 - トリフレートまたはノナフレート経由 - または第1アミン - そのジアゾニウム塩経由 - または相当する第1スズ塩への相互変換の後またはボロン酸は遷移金属、即ちパラジウムまたはニッケル触媒または銅塩および後に記載する試薬を媒介して、種々の他の官能基、例えば - CN、- CF<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキル - またはアリール - 基に変換できる(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; または M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem., 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1997, 3053; S. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727; S. Kang et al. Synlett 2002, 3, 427; S. Buchwald et al. Organic Lett. 2002, 4, 581; T. Fuchikami et al. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 91; Q. Chen et al. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7689)。

#### 【0136】

例えばニトロ基は、スルフィド、ジチオナイト、コンプレックス水素化物のような種々の還元剤を用いて、または接触還元によりアミノ基に還元できる。ニトロ基の還元は式Iの化合物の合成の後半の段階において行ってもよく、そしてアミノ基へのニトロ基の還元は他の官能基に対して行う反応と同時に、例えば、シアノ基のような基を硫化水素と反応させる際、または、基を水素化する際に行ってもよい。基R30を導入するためには、その後、アミノ基をアルキル化のための標準的な操作法に従って、例えば(置換)アルキルハロゲン化物との反応により、または、カルボニル化合物の還元的アミノ化により、アシル化のための標準的な操作法に従って、例えば活性化カルボン酸誘導体、例えば酸クロリド、無水物、活性化エステルまたは他のものとの反応により、または、活性化剤の存在下のカルボン酸との反応により、または、スルホニル化のための標準的な操作法に従って、例えばスルホニルクロリドとの反応により、修飾することができる。

#### 【0137】

ベンゾイミダゾール核内に存在するエステル基を加水分解して相当するカルボン酸とし、これを活性化後に標準的な条件下アミンまたはアルコールと反応させる。更にまた、これらのエステルまたは酸の基は多くの標準的な操作法により相当するアルコールに還元できる。ベンゾイミダゾール核に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基または他の容易に開裂できるエーテル基は、開裂してヒドロキシ基とすることができ、これを次に種々の試薬、例えばエーテル化剤または活性化剤と反応させることにより、ヒドロキシ基を他の基と置き換えることができる。イオウ含有基を同様に反応させることができる。

【0138】

種々の反応物のほかに、パラレル合成法の適用によりベンゾイミダゾール環系に結合した基  $R^{62}$  または  $R^{8'}$  を修飾するための合成の過程の間、パラジウム、ニッケルまたは銅の触媒が極めて有用である場合がある。このような反応は、例えば F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; または M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadigh, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al., *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 581 に記載されている。

【0139】

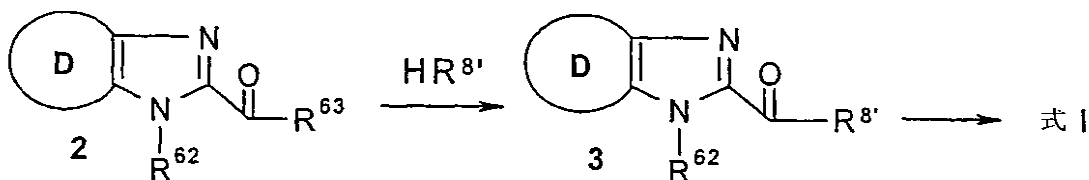
官能基の変換に関する前述の反応は更に、一般的には、有機化学のテキストブック、例えば M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 and in treatises like Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, or R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2nd ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996 に広範囲に記載されており、これらから反応に関する詳細および原典文献を知ることができる。本例の場合は官能基がベンゾイミダゾール環に結合しているために、特定の場合には、反応条件を特に適合させること、変換反応に原則として採用される種々の試薬から特定の試薬を選択すること、またはその他の点において特定の手段を用いて所望の変換を達成すること、例えば保護基の技術を使用することが必要となる場合がある。しかしながら、そのような場合における適当な反応の変形例および反応条件を発見することは当業者には如何なる問題も呈さない。式 I の化合物のベンゾイミダゾー

ル環の1位の基およびベンゾイミダゾール環の2位のC O R<sup>8'</sup>基に存在する構造的なエレメントは、当業者に自体よく知られている操作法を用いて後に記載するもののようなパラレル合成法を用いて連続反応工程により上記した通りえられる原料ベンゾイミダゾール誘導体内に導入することができる。基R<sup>8'</sup>は例えば相当する式2のカルボン酸を式H R<sup>8'</sup>の化合物と、即ち、式H N ( R<sup>1'</sup> ) R<sup>2'</sup> - V - G - Mのアミンと縮合することにより式2に導入でき、式3の化合物とすることができる。このようにして得られた式3の化合物はすでに所望の最終基を含んでおり、即ち、基R<sup>8'</sup>およびR<sup>62</sup>は式Iにおいて定義した基 - N ( R<sup>1</sup> ) R<sup>2</sup> - V - G - MおよびR<sup>0</sup> - Q - であることができるか、或は、場合によりこのようにして得られた式3の化合物において、後に、基R<sup>8'</sup>および基R<sup>62</sup>をそれぞれ基 - N ( R<sup>1</sup> ) R<sup>2</sup> - V - G - MおよびR<sup>0</sup> - Q - に変換して式Iの所望の化合物とする。

10

【 0 1 4 0 】

【 化 3 1 】



【 0 1 4 1 】

即ち、基R<sup>8'</sup>およびそこに含まれる基R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup> - V - G - Mはそれぞれ上記したR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup> - V - G - Mの意味を有するか、または基R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup> - V - G - Mのほかに、官能基は、後に変換されて最終的な基R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup> - V - G - Mとなることができる基の形態で存在することもでき、即ち官能基は前駆体基または誘導体の形態、例えば保護された形態で存在できる。式Iの化合物の製造の過程において、一般的には、対応する合成における望ましくない反応または副反応を低減または防止する、後に所望の官能基に変換される前駆体基の形態の官能基を導入すること、または、合成の問題に適合した保護基の手法により官能基を一時的にブロックすることが好都合または必要である。このような手法は当該分野でよく知られている（例えばGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991またはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994を参照）。前駆体基の例はシアノ基またははトロ基である。シアノ基は後の工程においてカルボン酸誘導体に変換するか、または、アミノエチル基に還元するか、またははトロ基は接触還元のような還元によりアミノ基とすることにより、変換してよい。保護基はまた固相の意味を有することができ、そして固相からの脱離は保護基の除去に相当する。このような手法の使用は当業者の知とおりである（Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000）。例えばフェノール性のヒドロキシ基を保護基として機能するトリチルポリスチレン樹脂に結合でき、そして合成の後の段階においてTFAで処理することによりこの樹脂から分子を脱離させる。

20

30

【 0 1 4 2 】

式2および3の化合物の基R<sup>62</sup>は式Iの所望の標的分子内に最終的に存在することとなる上記した基 - Q - R<sup>0</sup>を指すか、または、それは後に基 - Q - R<sup>0</sup>に変換できる基、例えば、保護された形態で官能基が存在する基 - Q - R<sup>0</sup>の前駆体基または誘導体を指すか、または、R<sup>62</sup>は水素原子またはベンゾイミダゾール環の窒素原子の保護基を指す。同様に、基R<sup>30</sup>も上記した式IにおけるR<sup>3</sup>の相当する定義を有するが、しかしながら、式Iの化合物の合成のためには、これらの基もまた、原則として、前駆体基の形態または保護された形態の式3の化合物を与える式H R<sup>8'</sup>の化合物との式2の化合物の縮合の段階において存在することができる。

40

【 0 1 4 3 】

同じかまたは異なる式2の化合物中の基R<sup>63</sup>は、例えばヒドロキシまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)

50

- アルコキシであることができ、即ち、式 2 の化合物に存在する基  $\text{COR}^{63}$  は例えば式 I の化合物の基  $\text{COR}^{8'}$  の場合のように、遊離のカルボン酸またはそのエステル、例えばアルキルエステルであることができる。基  $\text{COR}^{63}$  はまた、式  $\text{HR}^{8'}$  の化合物とのアミド形成、エステル形成またはチオエステル形成を可能にするカルボン酸の何れかの他の活性化誘導体であることもできる。基  $\text{COR}^{63}$  は例えば酸クロリド、活性エステル、例えば置換フェニルエステル、アゾリド、例えばイミダゾリド、アジドまたは混合無水物、例えばカルボン酸エステルとの、または、スルホン酸との混合無水物であることができ、これらの誘導体は全て標準的な操作法によりカルボン酸から製造でき、そして標準的な条件下に式  $\text{HR}^{8'}$  のアミン、アルコールまたはメルカプタンと反応させることができる。式 2 の化合物の  $\text{COR}^{63}$  を示すカルボン酸基  $\text{COOH}$  は例えば標準的な加水分解操作法によりベンゾイミダゾール合成の間ベンゾイミダゾール系内に導入されたエステル基から得ることができる。

10

#### 【 0 1 4 4 】

基  $\text{COR}^{8'}$  がエステル基である式 I の化合物は一般的なエステル化反応により、例えば酸触媒反応下に酸をアルコールと反応させるか、または、アルキルハロゲニドのような親電子物質でカルボン酸の塩をアルキル化するか、または、別のエステルへのエステル転移により、 $\text{COR}^{63}$  がカルボン酸基である式 2 の化合物から製造できる。基  $\text{COR}^{8'}$  がアミド基である式 I の化合物は、一般的なアミノ化反応によりアミンおよび  $\text{COR}^{63}$  がカルボン酸基またはそのエステルである式 2 の化合物から製造できる。特にアミドの製造のためには、 $\text{COR}^{63}$  がカルボン酸基である式 2 の化合物を、ペプチド合成で使用される一般的なカップリング試薬を用いてアミンである式  $\text{HR}^{8'}$  の化合物に標準的な条件下で縮合させることができる。このようなカップリング試薬は、例えば、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) またはジソプロピルカルボジイミド、カルボニルジアゾール、例えばカルボニルジイミダゾール (CDI) および類似の試薬、無水プロピルホスホン酸、 $\text{O} - ((\text{シアノ} - (\text{エトキシカルボニル}) - \text{メチレン}) \text{アミノ}) - \text{N}, \text{N}, \text{N}'$ ,  $\text{N}' - \text{テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート} (\text{TOTU})$ 、ジエチルホスホリルシアニド (DEPC) またはビス - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスホリルクロリド (BOP - Cl) およびその他の多くのものである。

20

#### 【 0 1 4 5 】

式 I のベンゾイミダゾール中に存在する基 - Q -  $\text{R}^0$  または式 2 のベンゾイミダゾール中に存在する基  $\text{R}^{63}$  または基 - Q -  $\text{R}^0$  および  $\text{R}^{63}$  内の官能基が保護された形態、または前駆体の形態で存在する基が、先行する工程の間、例えばベンゾイミダゾール核の合成の間にまだ導入されていない場合は、これらの基は例えば複素環の環窒素原子の N - アルキル化、還元的アミノ化、N - アリール化、N - アシル化または N - スルホニル化のための当該分野で知られた慣用の文献記載の操作法によりベンゾイミダゾール系の 1 位に導入することができる。このような反応において使用すべき原料ベンゾイミダゾール誘導体は 1 位に水素原子を有している。環窒素原子の N - アルキル化は例えば標準的な条件下、好ましくは  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaH}$  または  $\text{KOtBu}$  の存在下、式  $\text{LG} - \text{Q} - \text{R}^0$  または式  $\text{R}^{62} - \text{LG}$  のアルキル化化合物を用いて実施することができ、ここでこの場合基 LG に結合している基 Q 内または基  $\text{R}^{62}$  内の原子はアルキル部分の脂肪族炭素原子であり、そして、LG は脱離基、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素であるか、スルホニルオキシ基、例えばトシルオキシ、メシルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシである。LG は例えばヒドロキシ基であってもよく、これは、アルキル化反応を行うためには、慣用の活性化剤で活性化する。A が直接結合であり芳香族基がベンゾイミダゾール系の 1 位に直接結合している化合物の製造のためには、慣用のアリール化の操作法を使用することができる。例えばアルキルフルオロベンゾエートは 4 - フルオロフェニルメチルスルホンのようなアリールフルオリドをアリール化剤として使用できる。このような方法は例えば M. Yamada et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 596; J. Ohmori et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3971 に記載されている。或は、種々の置換アリールヨージド、アリールブロミドまたは

30

40

50

アリールトリフレートが例えば P. Cozzi et al. *Pharmacol.* 1987, 42, 205; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. *Heterocycl. Chem.* 1987, 24, 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, *Tetrahedron* 1995, 51, 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, *Org. Lett.* 2000, 2, 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. *Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 5575; S. Buchwald et al., J. *Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727 に従って銅塩またはパラジウム媒介の反応において複素環窒素の 1 位におけるアリール化剤として機能できる。更にまた、このようなアルキル化は例えば W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* 1999, 55, 12757; J. Collman et al., J. *Org. Chem.* 2001, 66, 7892 に記載されている通り種々の置換アリールボロン酸の反応により行うこともできる。上記した変換の間、位置異性体が生じるが、これらの位置異性体混合物は現代的分離手法、例えば分取 HPLC により分離できる。

10

## 【0146】

本発明は式 IV の化合物の製造方法にも関する。

## 【0147】

20

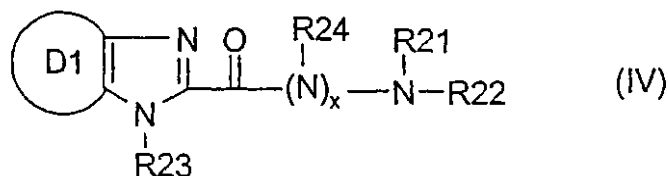
ベンゾイミダゾールアニリド誘導体の製造方法は DE 3 70 892 に記載されている。該化合物は約 50% の収率で強酸性条件下に製造されている。同様の方法が DE 4 30 4650 または *Journal of Medicinal Chemistry* (1984, Vol. 27, No. 2, p. 121 - 125) に記載されており、そこでは化合物は重炭酸ナトリウムの存在下に製造されている。これらの条件は低収率で生成物を与えるのみであった。本発明の別の目的は高い収率および純度で式 V の化合物のアミノ化のための方法を発見することである。

## 【0148】

従って本発明は下記式 IV :

## 【化 32】

30



[ 式中、

X は整数 0 または 1 であり、

## 【0149】

40

R 2 1 および R 2 4 は同じかまたは異なっていて、そして相互に独立して、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されており、

c) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - NH - R<sup>0</sup>、

d) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>10</sup>、

e) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - アリール、ここでアリールは単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリールであり、そして R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

f) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - ヘテロアリール、ここでヘテロアリールは窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個を含む単環または 2 環の 4 ~

50

15員のヘテロサイクリルであり、そして、R8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

g) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルであり、そして、該ヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、そしてこれは更に、窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルで置換されてるもの、

ここでヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10

h) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキレン、

i) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

j) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

k) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>4'</sup>) - R<sup>5'</sup>、

l) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

m) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、または、

n) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - h e t、ここでh e tは窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個までを含む3～7員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるか、またはR14で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、であり、

20

ここでR<sup>0</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は式Iの化合物において定義したとおりであり、

【0150】

R22は、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、またはR13で1～3回置換されており、

c) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - NH - R<sup>0</sup>、

d) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>10</sup>、

e) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - アリール、ここでアリールは単環または2環の6～14員のアリールであり、そしてR8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

30

f) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - ヘテロアリール、ここでヘテロアリールは窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルであり、そして、R8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

g) - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - ヘテロサイクリル、ここでヘテロサイクリルは窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルであり、そして、該ヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、そしてこれは更に、窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む単環または2環の4～15員のヘテロサイクリルで置換されてるもの、

40

ここでヘテロサイクリルは未置換であるか、またはR8で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

h) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキレン、

i) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

j) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

k) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>4'</sup>) - R<sup>5'</sup>、

l) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

m) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、または、

50

n) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - h e t、ここで h e t は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個までを含む 3 ~ 7 員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

o) R<sup>2</sup> - V - G - M、であり、

ここで R<sup>0</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、V、G および M は式 I の化合物において定義したとおりであり、

【0151】

式 I V における部分構造 R 2 1 - N - R 2 - V は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個を含む 4 ~ 8 員の環状の基を形成でき、ここで該環状の基は未置換であるか、または R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されており、ここで基 R 1 4 は式 I の化合物について式 I において定義したとおりであり、

10

【0152】

R 2 3 は、

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されており、

c) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - NH - R<sup>0</sup>、

d) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - C(O) - O - R<sup>10</sup>、

e) 単環または 2 環の 6 ~ 14 員のアリールであり、ここでアリールは R 8 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

20

f) 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個を含む単環または 2 環の 4 ~ 15 員のヘテロサイクリル、

g) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - パーフフルオロアルキレン、

h) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

j) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、

k) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>4'</sup>) - R<sup>5'</sup>、

l) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、

m) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、

n) - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキレン - h e t、ここで h e t は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個までを含む 3 ~ 7 員の環状の基であり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R 1 4 で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

30

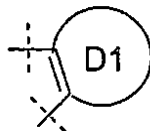
o) - Q - R<sup>0</sup>、であり、

ここで R<sup>0</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、V、G および M は式 I の化合物において定義したとおりであり、そして、

【0153】

式 I V における部分構造：

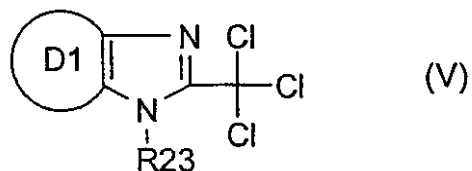
【化33】



40

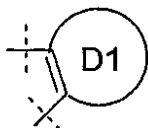
は窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 0、1、2、3 または 4 個を含む 4 ~ 8 員の飽和、部分不飽和または芳香族の環状の基であり、そして未置換であるか、R 3 で 1、2、3、4、5 または 6 回置換されており、ここで R 3 は式 I の化合物において定義したとおりである」の化合物の製造方法であって、下記式 V：

【化 3 4】



[ 式中、R 2 3 は式 I V において定義したとおりであり、式 V の部分構造：

【化 3 5】



10

は式 I V において定義したとおりである ] の化合物を、

第 1 アミンまたは第 2 アミンと、

水、塩基少なくとも 1 つおよび水混和性有機溶媒少なくとも 1 つの存在下に反応させることを含む上記方法に関する。

【 0 1 5 4】

本発明の別の目的は式 I V の化合物の製造方法であって、ここで、第 1 アミンは、

a )  $\text{NH}_2 - \text{R}^{21}$ 、ここで  $\text{R}^{21}$  は式 I V において定義したもの、

20

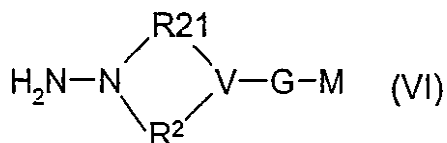
b )  $\text{NH}_2 - \text{R}^2 - \text{V} - \text{G} - \text{M}$ 、ここで  $\text{R}^2$ 、V、G および M は式 I V において定義したもの、

c )  $\text{NH}_2 - \text{N}(\text{R}^{21}) - \text{R}^{22}$ 、ここで  $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は式 I V において定義したもの、または、

【 0 1 5 5】

d ) 下記式 V I :

【化 3 6】



30

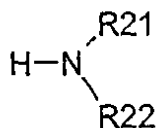
[ 式中  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{21}$ 、V、G および M は式 I V において定義したもの ]、  
よりなる群から選択される。

【 0 1 5 6】

本発明の別の目的は式 I V の化合物の製造方法であって、ここで第 2 アミンは

a ) 下記：

【化 3 7】



40

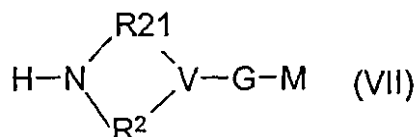
[ 式中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は式 I V において定義したもの ]、

【 0 1 5 7】

b ) 下記式 V I I :



【化 3 8】

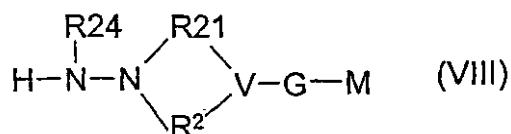


〔式中、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{G}$ および $\text{M}$ は式ⅠⅤにおいて定義したもの〕の化合物、または、

【0158】

c) 下記式ⅤⅠⅠⅠ：

【化 3 9】



〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{G}$ および $\text{M}$ は式ⅠⅤにおいて定義したもの〕の化合物である。

【0159】

第1および第2アミンの水および水混和性有機溶媒の混合物への導入により式ⅠⅤの化合物の製造が開始される。次に塩基、特に重炭酸ナトリウムを添加し、形成した溶液または懸濁液を室温で攪拌または振とうする。最後に、式Ⅴの化合物を固体形態または適切な有機溶媒に溶解した状態で添加する。得られた反応混合物を次に制御温度下に攪拌または振とうする。適切な反応時間の後、式ⅠⅤの化合物を沈殿、例えば蒸発により有機溶媒を除去するなどして単離する。或は、式ⅠⅤの化合物はジクロロメタン、酢酸エチル、トルエン、*t*-ブチルメチルエーテルまたはジエチルエーテルのような有機溶媒を用いて抽出できる。

【0160】

「水混和性有機溶媒」という用語は例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、アセトンまたはスルホランのような有機溶媒を意味するものとする。

【0161】

「塩基」という用語は固体形態、または種々の濃度の溶液の形態の、アルカリ金属の炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムを意味するものとする。基本的には重炭酸ナトリウムに匹敵する塩基性を有する全ての無機の塩、特に重炭酸塩を上記方法において用いることができる。また、「塩基」という用語は第3アミン、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンを意味するものとする。

【0162】

「第1アミン」という用語は窒素原子において基1つで置換されているアミンを意味するものとする。「第2アミン」という用語は窒素原子において基2つで置換されているアミンを意味するものとする。式ⅠⅤにおいて「 $(\text{N})_x - \text{R}^{24}$ 、ここで $x$ は0」という用語は共有結合であり、 $x$ が1のときは $\text{N}(\text{R}^{24})$ 基である。

【0163】

好ましくは、本発明の反応のためには、塩基2モル～12モルを式Ⅴの化合物1モル当たり使用する。好ましくは、本発明の反応のためには、第1アミンまたは第2アミン1モル～1.5モルを式Ⅴの化合物1モル当たり使用する。

【0164】

水混和性有機溶媒の使用量は式Ⅴの化合物1g当たり一般的には5g～300g、好ましくは10g～200gである。

10

20

30

40

50

## 【0165】

反応時間は混合物の組成および選択される温度に応じて、一般的に数分～24時間、好ましくは1～5時間である。

## 【0166】

反応温度は50～120℃、好ましくは100～135℃、特に125℃である。1-置換イミダゾール誘導体(R23が水素原子ではない化合物)の場合は反応温度は50～120℃、好ましくは70～100℃、特に90℃である。

## 【0167】

式Vの化合物の原料基質の残留含有量は式IVの単離化合物中0.5%未満までの含量に低減されている。

10

## 【0168】

本発明の方法の有利な特徴はきわめて短い反応時間、更に精製工程を要さない点、分離した生成物の高収率および高純度である。

## 【0169】

本発明の方法の更に別の有利な特徴は：

- 多様に置換されたイミダゾール-2-カルボン酸アミド、特にベンゾイミダゾール-2-カルボン酸アミドの容易な入手性。これらの構造クラスの製造はアミンとのベンゾイミダゾール-2-カルボン酸のカップリングのような標準的な操作法を用いる場合は困難である。置換ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸の合成は多大な労力を必要とする場合が極めて多い。更にまたベンゾイミダゾール-2-カルボン酸、特に1-置換ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸は合成の間、典型的なアミドカップリング条件下においても脱カルボキシル化されやすい。

20

- 完全に未知の構造クラス、例えばチエノ-[3,4]-イミダゾール-2-カルボン酸アミドであっても入手が容易。極めて低い反応性のアミン、例えば(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノン(実施例165)または2-アミノ-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル(実施例167)のような相当するベンゾイミダゾール-2-カルボン酸クロリドと反応しないアミンも速やかに(極めて穏やかな条件下)反応し、他の既存の方法では合成が困難である特殊なイミダゾール-2-カルボン酸アニリドの構築を可能とする。例えば立体障害のない酸クロリド、例えばアセチルクロリドを用いた場合でも2-アミノ-3-ニトロ-安息香酸メチルエステルのアシル化は相当する酸クロリドの大過剰量および高温(溶媒としてトルエンを用いた場合100℃)を要する。

30

## 【0170】

好ましい方法は実施例に記載するものを包含するがこれらに限定されない。

## 【0171】

本発明の化合物はセリンプロテアーゼ阻害剤であり、これは血液凝固酵素である第Xa因子および/または第VIIa因子の活性を阻害する。特にこれらは第Xa因子の高活性阻害剤である。それらは特異的なセリンプロテアーゼ阻害剤であるのみならず、阻害が望まれない他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない。

## 【0172】

40

式Iの化合物の活性は例えば後述する試験において、または当業者の知る他の試験において明らかにできる。第Xa因子の阻害に関しては、本発明の好ましい実施形態は同時の第VIIa因子の阻害の存在下または非存在下において後述する試験で測定した場合に第Xa因子の阻害について $K_i < 1 \text{ mM}$ であり、そして好ましくは阻害が望まれない凝固および線溶に關与する他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない(阻害剤の同じ濃度を用いた場合)化合物を包含する。本発明の化合物は直接プロトロンビナーゼ複合体内で、または可溶性サブユニットとして、または、間接的に、プロトロンビナーゼ複合体への第Xa因子のアセンブリを抑制することにより、第Xa因子の触媒活性を阻害する。

## 【0173】

第Xa因子および/または第VIIa因子の阻害剤として、式Iの化合物およびその生

50

理学的に耐容性のある塩およびそのプロドラッグは一般的には第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の活性が関与しているか、または、望ましくない程度となっているか、または、第 X a 因子および / または第 V I I a 因子を阻害するかその活性を低減することにより良好に影響されるか、その防止、緩解または治療のために第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の阻害またはその活性の低減が医師により望まれる状態の治療および予防に適している。第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の阻害剤が血液の凝固および線溶に影響するため、式 I の化合物および生理学的に耐容性のあるその塩およびそのプロドラッグは、一般的には、血液凝固を低減するため、または、血液凝固系の活性が関与するか、または望ましくない程度となっているか、または、血液凝固の低減により良好に影響されるか、その防止、緩解または治療のために血液凝固系の活性の低下が医師により望まれる状態の治療および予防のために適している。即ち本発明の特定の主題は、式 I の化合物または生理学的に耐容性のあるその塩またはそのプロドラッグ並びにその医薬製剤の有効量を投与することによる、特に個体における、望ましくない血液凝固の低減または抑制である。

10

#### 【 0 1 7 4 】

本発明はまた、医薬（または薬剤）として使用するための式 I の化合物および / またはその生理学的に耐容性のある塩および / またはそのプロドラッグ、第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の阻害のため、または、血液凝固、炎症応答または線溶に影響するため、または、上記または後述する疾患の治療または予防のため医薬の製造のため、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓性疾患または再狭窄の治療および予防のための医薬の製造のための式 I の化合物および / またはその生理学的に耐容性のある塩および / またはそのプロドラッグの使用に関する。本発明はまた、第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の阻害のため、または、血液凝固または線溶に影響するため、または、上記または後述する疾患の治療または予防のため、例えば心臓血管障害、血栓塞栓性疾患または再狭窄の治療および予防において使用するための式 I の化合物および / またはその生理学的に耐容性のある塩および / またはそのプロドラッグの使用、そのような目的を意図した治療方法、例えば該治療および予防のための方法に関する。本発明はまた慣用的な製薬上許容しうる担体、即ち 1 つまたは 1 つより多くの製薬上許容しうる担体物質または賦形剤および / または補助物質または添加剤に加えて式 I の化合物および / またはその生理学的に耐容性のある塩および / またはそのプロドラッグ少なくとも 1 つの有効量を含有する医薬製剤（または医薬組成物）に関する。

20

30

#### 【 0 1 7 5 】

本発明はまた異常な血栓の形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法または経皮経冠動脈血管形成（P T C A）に伴う急性血管閉塞、一過性の虚血発作、卒中、間歇的跛行、冠動脈または末梢動脈のバイパスグラフト処置、血管内腔狭窄、冠動脈または静脈の血管形成術後の再狭窄、長期血液透析患者における血管開通性の維持、腹部、膝部または腰部の手術後の下肢の静脈において生じる病的血栓形成、腹部、膝部または腰部の手術後の下肢の静脈において生じる病的血栓形成、肺血栓塞栓症の危険または敗血症性ショック、特定のウィルス感染または癌のような疾患状態の治療に関する、本発明の化合物はまた炎症応答の低減のために使用できる。その治療または予防のために式 I の化合物を使用できる特定の障害の例は、冠動脈心疾患、心筋梗塞、狭心症、血管再狭窄、例えば P C T A のような血管形成の後の再狭窄、成人呼吸窮迫症候群、多臓器不全および播種性血管内凝固障害である。手術に関連する合併症の例は、手術後に起こる深部静脈または近位静脈の血栓のような血栓症である。

40

#### 【 0 1 7 6 】

式 I の化合物およびその生理学的に耐容性のある塩およびそのプロドラッグは動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに対し、治療または予防のための医薬として投与できる。それらは単独で、または相互に混合物として、または経腸または非経口の投与を可能にする医薬製剤の形態で投与できる。

#### 【 0 1 7 7 】

50

医薬は経口で、例えば丸剤、錠剤、ラッカー処理錠剤、コーティング錠剤、顆粒剤、ハードおよびソフトゼラチンカプセル剤、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤またはエアゾール混合剤として投与できる。しかしながら、投与は例えば坐剤の形態で直腸に行うこともでき、または、注射用液剤または注入用液剤、マイクロカプセル剤、インプラント剤またはロッド剤の形態で非経口、例えば静脈内、筋肉内、皮下に、または、軟膏剤、液剤またはチンキ剤の形態で経皮または局所に、または、その他の態様において、例えばエアゾール剤または鼻用スプレー剤の形態で行うことができる。

#### 【0178】

本発明の医薬製剤は自体公知であり当業者の知る方法で製造され、製薬上許容しうる不活性の無機および/または有機の担体を、式Iの化合物および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグのほかに使用する。丸剤、錠剤、コーティング錠剤およびハードゼラチンカプセル剤の製造のためには、例えば乳糖、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを使用することができる。ソフトゼラチンカプセルおよび坐剤用の担体は、例えば脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール、天然油または硬化油等である。液剤、例えば注射用液剤または乳剤またはシロップ剤の製造のための適当な担体は、例えば水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル剤、インプラント剤またはロッド剤のための適当な担体は、例えばグリコール酸と乳酸の共重合体である。医薬製剤は通常は、式Iの化合物および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグ約0.5~90重量%を含有する。医薬製剤中の式Iの活性成分および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグの量は通常は約0.5mg~約1000mg、好ましくは約1mg~約500mgである。

#### 【0179】

式Iの活性成分および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグおよび担体物質のほかに、医薬製剤は添加剤、例えば充填剤、崩壊剤、バインダー、潤滑剤、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、矯味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デボ作用を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤および抗酸化剤を含有できる。それらはまた、式Iの化合物および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグ2つまたはそれより多くを含有できる。医薬製剤が式Iの化合物2つまたはそれより多くを含有する場合は、個々の化合物の選択は医薬製剤の特定の全体的な薬理学的特徴に着目して行う。例えば、持続時間が短い高力価化合物はより低力価の長時間作用性の化合物と組み合わせるとよい。式Iの化合物の置換基の選択に関して与えられている柔軟性により、化合物の生物学的および物理化学的特性に対して十分な制御が可能となり、これにより、そのような所望の化合物の選択が可能となる。更にまた、式Iの化合物および/またはその生理学的に耐容性のある塩および/またはそのプロドラッグ少なくとも1つのほかに、医薬製剤はまた、他の治療上または予防上活性な成分1つまたは1つより多くを含有できる。

#### 【0180】

式Iの化合物を使用する場合は、用量は広範な範囲内で変動でき、そして慣用通り、そして医師が知るとおり、個々の症例の各々における個体の状態に適合される。例えば使用する特定の化合物、治療すべき疾患の性質および重症度、投与の様式および日程、または急性または慢性の状態の治療であるか、または、予防を行うかにより変動する。適切な用量は医学分野でよく知られた臨床手法を用いて確立することができる。一般的に体重約75kgの成人において所望の結果を達成するための一日当たり用量は0.01mg/kg~100mg/kg、好ましくは0.1mg/kg~50mg/kg、特に0.1mg/kg~10mg/kg(各々の場合体重kg当たりのmg量)である。一日当たり用量は、特に比較的大量を投与する場合には、数回、例えば2、3または4回の投与に分割できる。通常通り、個体の挙動に応じて、記載した一日当たり用量から上方または下方に変動することが必要な場合がある。

## 【 0 1 8 1 】

式 I の化合物は個体の外部においても抗凝固剤として有利に使用できる。例えば、本発明の化合物の有効量を新鮮採血試料に接触させることにより血液試料の凝固を防止できる。更に、式 I の化合物またはその塩は診断目的、例えばインビトロの診断において、そして、生化学検査における補助剤としても使用できる。例えば式 I の化合物は第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の存在を発見し、実質的に純粋な形態で第 X a 因子および / または第 V I I a 因子を単離する試験において使用できる。本発明の化合物は、例えば放射性同位体で標識することができ、そして次に第 X a 因子および / または第 V I I a 因子に結合した標識化合物を特定の標識の検出に有用なルーチン方法を用いて検出する。即ち、式 I の化合物またはその塩は、インビボ、インビトロまたはエクスピボで第 X a 因子および / または第 V I I a 因子の位置および量を検出するためのプローブとして使用できる。

10

## 【 0 1 8 2 】

更にまた式 I の化合物は、例えば置換基の導入または官能基の修飾により、他の化合物、特に式 I の化合物から得られる他の薬学的に活性な成分の製造のための合成中間体として使用できる。

## 【 0 1 8 3 】

本発明において有用な化合物を製造するための一般的な合成順序は以下に記載する実施例において説明する。本発明の種々の特徴の説明および実際の操作法の両方が適宜記載されている。以下の実施例は本発明を単に説明することを意図しており、その範囲や精神を限定するものではない。実施例に記載した条件および方法の既知の変法を用いて本発明の化合物を合成できることは当業者の知るところである。

20

## 【 0 1 8 4 】

本発明の種々の実施形態の活性に実質的に影響しない変更は本明細書に記載した本発明に包含されるものとする。即ち、以下の実施例は本発明を説明することを意図しており、これを限定するものではない。

## 【実施例】

## 【 0 1 8 5 】

化合物の合成の最終工程においてトリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を使用する場合、例えばトリフルオロ酢酸を用いて t B u 基を除去する場合、またはそのような酸を含む溶離剤を用いたクロマトグラフィーにより化合物を精製する場合、場合によっては、後処理の操作、例えば凍結乾燥法の詳細に応じて、化合物は使用した酸の塩の形態、例えば酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩の形態で、部分的または全体的に得られている。

30

## 【 0 1 8 6 】

使用した略記法：

t - ブチル：t B u

2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ - 1, 1' - ビナフチル)：B i n a p

ビス - (オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスホリルクロリド：B O P - C l

ジベンジリデンアセトン：d b a

40

ジクロロメタン：D C M

ジシクロヘキシルカルボジイミド：D C C

ジエチルホスホリルシアニド：D E P C

ジイソプロピルエチルアミン：D I P E A

4 - ジメチルアミノピリジン：D M A P

N, N - ジメチルホルミアミド：D M F

ジメチルスルホキシド：D M S O

1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン：D P P F

O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート：H A T U

50

N - ブロモスクシンイミド : N B S

N - クロロスクシンイミド : N C S

N - ヨードスクシンイミド : N I S

N - エチルモルホリン : N E M

メタノール : M e O H

室温 20 ~ 25 : R T

飽和 : s a t .

テトラヒドロフラン : T H F

トリフルオロ酢酸 : T F A

O - ( ( エトキシカルボニル ) シアノメチレンアミノ ) - N , N , N ' , N ' - テトラメ  
チルウロニウムテトラフルオロボレート : T O T U

【 0 1 8 7 】

#### 実施例 1

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

( i ) ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル  
メタノール 15 m l 中のピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 t - ブチルエステル 5 .  
0 g の溶液に、アセトン 7 . 3 4 m l 、 N a ( C N ) B H <sub>3</sub> 3 . 1 4 g および酢酸 0 . 3  
m l を添加した。室温で 1 6 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、残存物を水 3 0 m l と  
酢酸エチル 3 0 m l の間に分配した。有機層を飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 溶液、水で洗浄し、次に N  
a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、白色固体として生成物を得た。収量 4 .  
8 g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 2 4 3 .

( i i ) 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン

メタノール 15 m l 中の ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - カルバミン酸  
t - ブチルエステル 4 . 8 g にメタノール性塩酸 ( 8 M ) 2 0 m l を添加し、混合物を 1  
6 時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、次いでトルエンで 2 回共蒸発させることにより  
残存する揮発物を除去し、生成物を得た。収量 5 . 4 2 g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 1  
4 3 .

( i i i ) 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン  
- 4 - イル ) - アミド

D M F 3 m l および N E t <sub>3</sub> 1 m l 中の 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 3  
0 0 m g の溶液に塩酸 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 3 9 8 m g および  
B O P - C l 4 7 0 m g を添加し、混合物を 3 時間攪拌した。最後に飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶  
液 3 m l を添加し、混合物を酢酸エチルで溶離することにより c h e m e l u t <sup>(R)</sup> カ  
ートリッジを通して濾過した。減圧下に溶媒を除去後、粗生成物をさらに精製することなく  
次反応工程に付した。収量 6 0 4 m g .

( i v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

D M F 2 m l 中の 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピ  
ペリジン - 4 - イル ) - アミド 2 0 0 m g の溶液に、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 2 2 7 m g および 3 - ブ  
ロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール [ E w i n g , W i l l i a m R . ; B e c k e r , M i c h a e l R . ; C h o i - S l e d e s k i , Y o n g M i ; P a u l s , H e i n z W . ; H e , W e i ; C o n d o n , S t e p h e n M . ; D a v i s , R o d e r i c k S . ; H a n n e y , B a r b a r a A . S p a d a , A l f r e d P . ; B u r n s , C h r i s t o p h e r J . ; J i a n g , J o h n Z . ; L i , A i w e n ; M y e r s , M i c h a e l R . ; L a u , W a n F . ; P o l i , G r e g o r y B ; P C T I n t . A p p l . ( 2 0 0 1 ) , 4 6 0 p p . W O 0 1 0 7 4 3 6 A 2 により記載された操作

10

20

30

40

50

法を採用して製造] 194 mg を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。水 5 ml を添加後、混合物を酢酸エチルで溶離することにより *chem elut*<sup>(R)</sup> カートリッジを通して濾過した。減圧下に溶媒を除去後、残存物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を有する H<sub>2</sub>O / MeCN 勾配で溶離) により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量 29 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 484、クロロパターン。

## 【0188】

## 実施例 2

1 - [(4 - クロロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

10

(i) 2 - ブロモ - N - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアミド

トルエン 30 ml 中の 4 - クロロ - フェニルアミン 5 g およびピリジン 1.5 ml の溶液に、トルエン 10 ml に溶解した臭化ブロモ - アセチル 8 g を氷冷下に滴加した。2 時間後、沈殿物を濾過により単離し、トルエンから再結晶して白色固体を得た。収量 10 g。

(ii) 1 - [(4 - クロロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

DMF 2 ml 中の 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 200 mg の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 227 mg および 2 - ブロモ - N - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアミド 173 mg を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。水 5 ml を添加後、混合物を酢酸エチルで溶離することにより *chem elut*<sup>(R)</sup> カートリッジを通して濾過した。減圧下に溶媒を除去した後、残存物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を有する H<sub>2</sub>O / MeCN 勾配で溶離) により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量 63 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 454、クロロパターン。

20

## 【0189】

## 実施例 3

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

30

(i) 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

トルエン 30 ml 中の 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミン 5 g およびピリジン 1.5 ml の溶液に、トルエン 10 ml に溶解した臭化ブロモ - アセチル 8 g を氷冷下に滴加した。2 時間後、沈殿物を濾過により単離し、トルエンから再結晶して、白色固体を得た。収量 12 g。

(ii) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

DMF 2 ml 中の 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 200 mg の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 227 mg および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 174 mg を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。水 5 ml を添加後、混合物を酢酸エチルで溶離することにより *chem elut*<sup>(R)</sup> カートリッジを通して濾過した。減圧下に溶媒を除去した後、残存物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を有する H<sub>2</sub>O / MeCN 勾配で溶離) により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量 34 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 455、クロロパターン。

40

## 【0190】

## 実施例 4

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル

50

]-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i)(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

エタノール10mlおよび酢酸0.3ml中の[1-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸t-ブチルエステル395mgの溶液に、Pd/C(10%)20mgを添加し、混合物を10分間アルゴンでパージした。次に混合物を室温で5時間水素雰囲気下に攪拌した。酢酸エチル10mlを添加後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残存物をトルエンで2回共蒸留し、白色固体として生成物を得た。収量468mg。

10

(ii)1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イルアミン

DCM2ml中の(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル468mgの溶液にTFA2mlを添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次にトルエン10mlを添加し、溶媒を減圧下に除去した。残存物をトルエンで2回共蒸留し、黄色油状物を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量703mg。

(iii)1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DMF1mlおよびNEt<sub>3</sub>0.2ml中の1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸80mgの溶液に、トリフルオロ酢酸1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イルアミン200mgおよびBOP-Cl125mgを添加し、混合物を3時間攪拌した。最後に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで溶離することによりchem elut<sup>(R)</sup>カートリッジを通して濾過した。溶媒を減圧下に除去した後、粗生成物をさらに精製することなく次反応工程に付した。収量160mg。

20

(iv)1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DMF2ml中の1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-アミド160mgの溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>161mgおよび3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール138mgを室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。水5mlを添加後、混合物を酢酸エチルで溶離することによりchem elut<sup>(R)</sup>カートリッジを通して濾過した。減圧下に溶媒を除去した後、残存物を分取HPLC(C18逆相カラム、0.1%TFAを有するH<sub>2</sub>O/MeCN勾配で溶離)により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量114mg。MS(E<sup>+</sup>):m/e=520、クロロパターン。

30

【0191】

実施例5

a)1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

40

b)3-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

(i)メチル-2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

メチル-3,4-ジアミノ-ベンゾエート2.00g(12.0ミリモル)を濃酢酸50mlに溶解した。次に、メチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート2.09ml(1.4当量)をゆっくり添加し、得られた混合物を2時間室温で攪拌した。混合物をトルエン100mlで希釈し、溶媒を減圧下に除去した。残存物をジクロロメタンに溶解

50



し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液で 1 回、塩水で 1 回洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、明茶色の不定形固体として、純粋なメチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシレートを得た。収量 3.64 g。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 293$ 、クロロパターン。

(ii) 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシレート 500 mg (1.7 ミリモル) を THF 15 ml および  $\text{H}_2\text{O}$  7.5 ml 中の 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 548 mg (1.8 当量) および  $\text{NaHCO}_3$  1.43 g (10 当量) の混合物に添加し、室温で 4 時間激しく攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液および塩水で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、濃縮した。分取 HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0.05% ギ酸) により白色固体として純粋な 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 300 mg。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 345$ 。

【0192】

(iii) a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 115 mg (0.33 ミリモル) を DMF 10 ml に溶解した。続いて  $\text{K}_2\text{CO}_3$  69.2 mg (1.5 当量) および 3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール 111.6 mg (1.2 当量) を添加し、得られた混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液で 2 回、塩水で 1 回洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、減圧下に濃縮した。プレパラティブ RP - HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0.05% ギ酸) により標記の両異性体の 6 : 4 混合物を得た。これらの異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を使用した NP - HPLC により分離することができた。両異性体の構造の帰属は NOE - 分光法により行った。

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量: 52 mg。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 542$ 、クロロパターン。

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量: 34 mg。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 542$ 、クロロパターン。

【0193】

実施例 6

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

$\text{MeOH}$  4 ml 中の 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 43.6 mg (0.080 ミリモル) の懸濁液に、1 M  $\text{LiOH}$  水溶液 0.4 ml を添加し、得られた混合物を 5

10

20

30

40

50

時間 60 で攪拌した。混合物を 1 M H C l - 溶液を添加することにより酸性化 ( p H = 2 ~ 3 ) し、減圧下に濃縮した。分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) による最終精製により純粋な 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。生成物を 0 . 1 M H C l 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する 2 塩酸塩を得た。収量 4 3 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 8 、クロロパターン。

【 0 1 9 4 】

#### 実施例 7

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

10

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 2 0 m g ( 0 . 0 3 7 ミリモル ) から実施例 6 に記載の通り 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。

収量 1 8 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 8 、クロロパターン。

【 0 1 9 5 】

20

#### 実施例 8

a ) 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

b ) 3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

D M F 5 m l 中の 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 0 . 0 m g ( 0 . 2 3 ミリモル ) の溶液に、水素化ナトリウム ( 鉱油中 6 0 % 懸濁液 ) 9 . 3 m g を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、続いて 5 - ブロモメチル - 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール [ E w i n g , W i l l i a m R . 等 ; P C T I n t . A p p l . ( 2 0 0 1 ) 、 4 6 0 p p . W O 0 1 0 7 4 3 6 A 2 により記載された操作法の採用により製造 ] 6 8 . 4 m g ( 0 . 2 3 ミリモル ) を添加した。1 時間後、さらに 5 - ブロモメチル - 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール 1 7 . 1 m g ( 0 . 2 5 当量 ) を添加し、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。M e O H および水を慎重に添加することにより反応を停止した。溶媒を減圧下に除去し、残存物を分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製した。次に溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を用いたキラル固定相上の N P - H P L C を使用して 2 つの異性体を分離した。両異性体の構造の帰属は N O E - 分光法により行った。

30

1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 4 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 5 8 、クロロパターン。

3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 2 6 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 5 8 、クロロパターン。

【 0 1 9 6 】

40

50

## 実施例 9

1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 40 mg ( 0.072 ミリモル ) から出発し、実施例 6 に従った操作法により 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 23 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 544、クロロパターン。

【 0197 】

## 実施例 10

3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 26 mg ( 0.047 ミリモル ) から出発し、実施例 6 に従った操作法により 3 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 19 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 544、クロロパターン。

【 0198 】

## 実施例 11

a) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

b) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

( i ) メチル - 2 , 3 - ジアミノ - ベンゾエート

メチル - 2 - アミノ - 3 - ニトロ - ベンゾエート 3.0 g ( 15.3 ミリモル ) を無水 MeOH 200 ml に溶解した。溶液を排気し、アルゴンで数回洗浄した。Pd / C ( 10 % ) 300 mg を添加し、再び混合物を排気し、アルゴンで数回洗浄した。最後に、アルゴンを水素 ( 水素を充填したバルーン ) で交換し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を “ セライト ” 上に濾過し、濾過残存物をメタノール 150 ml で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、茶色油状物として純粋なメチル - 2 , 3 - ジアミノ - ベンゾエートを得た。収量 2.53 g、MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 167。

( i i ) メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボキシレート

メチル - 2 , 3 - ジアミノ - ベンゾエート 2.53 g ( 15.1 ミリモル ) から出発し、実施例 5 i ) に記載の通り、メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシレートと同様にしてメチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボキシレートを製造した。収量 4.15 g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 293、クロロパターン。

( i i i ) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

実施例 5 i i ) に記載の通り、メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボキシレート 1.82 g ( 6.2 ミリモル ) から 2 - ( 1 - イソプロピル

10

20

30

40

50

- ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。収量 1.10 g。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 345。

【0199】

(iv) a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 150.0 mg (0.44ミリモル) および 3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール 145.6 mg (1.2当量) から出発し、実施例 5 iii) に記載と同様の操作法により両異性体を得た。この場合、両異性体の比率は 3 : 1 であった。実施例 5 iii) に記載のように、キラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を使用した NP - HPLC により異性体を分離した。再び両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの収量: 105 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 542、クロロパターン。

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの収量: 45 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 542、クロロパターン。

【0200】

実施例 12

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 6 に記載の通り 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 60 mg (0.111ミリモル) から 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 34 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 528、クロロパターン。

【0201】

実施例 13

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

実施例 6 に記載の通り、3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 20 mg (0.037ミリモル) から 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 16 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 528、クロロパターン。

【0202】

10

20

30

40

50

## 実施例 14

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

( i ) 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

メチル - ジクロロ - メトキシ - アセテート 1 . 7 6 g ( 9 . 1 6 ミリモル ) をメタノール 4 0 m l 中の 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン 1 0 0 g ( 9 . 1 6 ミリモル ) の溶液に添加し、室温で攪拌した。トリエチルアミン 1 . 8 5 g ( 1 8 . 3 2 ミリモル ) を滴加した。添加完了後、反応混合物を 8 0 で 1 5 時間攪拌した。反応は完了しなかったので、さらにメチル - ジクロロ - メトキシ - アセテート 1 . 7 6 g およびトリエチルアミン 1 . 8 5 g を添加した。再び、反応混合物を 8 0 で 8 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残存物をジエチルエーテル続いて飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液でディジェレート ( d i g e r a t e ) し、次に水で洗浄し、純粋な 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 2 1 0 m g . M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 1 7 8 .

【 0 2 0 3 】

( i i ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 0 0 m g ( 0 . 5 6 ミリモル ) を D M F 3 m l に溶解した。水素化ナトリウム ( 鉱油中 6 0 % ) 2 2 . 6 m g ( 0 . 5 6 ミリモル ) を添加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。3 - プロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 1 5 7 . 2 m g ( 0 . 5 6 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を 8 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水数滴を添加後、減圧下に濃縮した。H P L C - M S 分析が他の異性体 ( 異性体比率 = 7 : 1 ) の存在を示した。分取 R P - H P L C (  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) による最終精製で、茶色の不定形固体として純粋な 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 2 0 3 m g . M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 7 5 、クロロパターン。

【 0 2 0 4 】

( i i i ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 7 5 . 0 m g ( 0 . 4 6 ミリモル ) を T H F 6 m l および  $\text{H}_2\text{O}$  2 m l 中の  $\text{LiOH}$  1 9 . 6 m g ( 0 . 8 2 ミリモル ) の溶液に添加した。反応混合物を 6 0 で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、半濃縮 H C l 溶液の添加により酸性化 ( p H = 2 ) した。沈殿物を濾過し、水で洗浄して茶色結晶性固体として純粋な 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸を得た。

収量 1 5 0 m g . M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 6 1 、クロロパターン。

【 0 2 0 5 】

( i v ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 1 5 0 . 0 m g ( 0 . 4 1 ミリモル ) を D M F 4 m l に溶解した。続いて、D I P E A 1 4 2  $\mu$  l および H A T U 1 5 1 . 8 m g ( 0 . 4 1 ミリモル ) を添加し、混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。塩酸 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 7 4 . 3 m g ( 0 . 4 1 ミリモル ) およ

10

20

30

40

50

び追加のD I P E A 7 1  $\mu$  l を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。減圧下に濃縮し、分取R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) による最終精製で、明茶色の不定形固体として純粋な 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを得た。標題化合物をそのハイドロホルミエート ( h y d r o f o r m i a t e ) として得た。

収量 1 7 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 8 5 、クロロパターン。

【 0 2 0 6 】

実施例 1 5

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - ( イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1 0 0 . 8 m g ( 0 . 2 9 ミリモル ) を D M F 6 m l に溶解した。続いて K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 6 0 . 6 m g ( 0 . 4 4 ミリモル ) および 2 - ブロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミド 8 7 . 5 m g ( 0 . 3 5 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物をトルエン 6 0 m l で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液および塩水で洗浄した。有機層を M g S O <sub>4</sub> 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残存物を分取 H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製し、白色の不定形固体として 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。生成物をそのハイドロホルミエートとして得た。

収量 1 0 6 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 1 3 、クロロパターン。

【 0 2 0 7 】

実施例 1 6

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 3 0 m g ( 0 . 0 5 8 ミリモル ) をジクロロメタン 3 m l に溶解し、0 に冷却した。ジクロロメタン中の 1 M B B r <sub>3</sub> - 溶液 2 3 4  $\mu$  l ( 4 当量 ) を慎重に添加し、得られた混合物を 1 6 時間室温で攪拌した、冷却下に水 3 m l を滴加し、次いで 1 M N a O H - 溶液 0 . 7 m l を添加した。混合物を減圧下に濃縮した。分取 H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製し、純粋な 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を得た。生成物を 0 . 1 M H C l - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する 2 塩酸塩を得た。収量 2 6 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 9 9 、クロロパターン。

【 0 2 0 8 】

実施例 1 7

a ) 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

b ) 3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 2 . 3 m g ( 0 . 2 9 7 ミリモル ) を D M F

6 ml に溶解した。続いて  $K_2CO_3$  61.6 mg (0.446 ミリモル) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 88.9 mg (0.356 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物をトルエン 60 ml で希釈し、飽和  $NaHCO_3$  溶液および塩水で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残存物を分取 HPLC ( $CH_3CN / H_2O$  勾配 + 0.05 % 酢酸) により精製し、1.3 : 1 の比率で標記の両異性体を得た。両異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノールおよびメタノールの混合物を使用する NP-HPLC により分離できた。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。0.1 M HCl - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより、両異性体をその 2 塩酸塩に転換した。

10

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 50 mg。MS ( $ES^+$ ) :  $m/e = 513$ 、クロロパターン

3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 51 mg。MS ( $ES^+$ ) :  $m/e = 513$ 、クロロパターン

#### 【0209】

##### 実施例 18

20

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 27.8 mg (0.047 ミリモル) から出発し、実施例 16 に従った操作法により 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 15 mg。MS ( $ES^+$ ) :  $m/e = 499$ 、クロロパターン。

30

#### 【0210】

##### 実施例 19

3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 28 mg (0.048 ミリモル) から出発し、実施例 16 に従った操作法により 3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 22 mg。MS ( $ES^+$ ) :  $m/e = 499$ 、クロロパターン。

40

#### 【0211】

##### 実施例 20

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50 mg (0.08 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解した。

50

続いてK I 27.6 mg (0.16ミリモル)、 $K_2CO_3$  46 mg (0.33ミリモル) および炭酸1-クロロエチル-エチル 45  $\mu$ l (0.32ミリモル)を添加し、反応混合物を4時間で60 で攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残存物を分取HPLC ( $CH_3CN/H_2O$  勾配 + 0.05%ギ酸)により精製し、白色の不定形固体として純粋な1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸1-エトキシカルボニルオキシ-エチルエステルを得た。0.1 M HCl-溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する2塩酸塩を得た。収量46 mg。MS ( $ES^+$ ): m/e = 644、クロロパターン。

【0212】

10

#### 実施例 21

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル  
1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 50 mg (0.08ミリモル) および炭酸シクロヘキシル-1-クロロエチル 61  $\mu$ l (0.32ミリモル)から出発して、実施例20に記載の操作法を採用することにより1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステルを製造した。標題化合物をその2塩酸塩として得た。収量47 mg。MS ( $ES^+$ ): m/e = 698、クロロパターン。

20

【0213】

#### 実施例 22

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2,4-ジカルボン酸 4-[ (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 2-[ (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]  
1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 30 mg (0.057ミリモル)をDMF 3 mlに溶解した。続いて、D I P E A 29  $\mu$ l (0.171ミリモル) およびH A T U 21.6 mg (0.057ミリモル)を添加した。30分後、2-アミノ-エタノール 3.5  $\mu$ l (0.057ミリモル) およびD I P E A 10  $\mu$ lを添加し、得られた混合物を16時間室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残存物を分取HPLC ( $CH_3CN/H_2O$  勾配 + 0.05%ギ酸)により精製した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量29 mg。MS ( $ES^+$ ): m/e = 571、クロロパターン。

30

【0214】

#### 実施例 23

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド  
1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 50 mg (0.08ミリモル) および3-ヒドロキシ-アゼチジン 6.7 mg (0.09ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量51 mg

40

50



。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 583、クロロパターン。

【0215】

実施例24

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 40 mg ( 0 . 067 ミリモル ) および N - メチル - 2 - アミノエタノール 5 . 6 mg ( 0 . 075 ミリモル ) から出発し、実施例22に従った操作  
10  
法により 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 35 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 585、クロロパターン。

【0216】

実施例25

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg ( 0 . 08 ミリモル ) および N - メチル - 2 - アミノエタノール 6 . 8 mg ( 0 . 09 ミリモル ) から出発し、実施例22に従った操作  
20  
法により 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 , 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 43 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 585、クロロパターン。

【0217】

実施例26

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg ( 0 . 08 ミリモル ) および 3 - ヒドロキシ - アゼチジン 6 . 7 mg ( 0 . 09 ミリモル ) から出発し、実施例22に従った操作  
40  
法により 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 37 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 583、クロロパターン。

【0218】

実施例27

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1H - ベンゾイ  
50

ミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg (0.08ミリモル) および炭酸 1 - クロロエチル - エチル 45  $\mu$ l (0.32ミリモル) から出発し、実施例 20 に記載された操作法を採用することにより 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 57 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 644、クロロパターン。

【0219】

#### 実施例 28

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg (0.08ミリモル) および炭酸シクロヘキシル - 1 - クロロエチル 61  $\mu$ l (0.32ミリモル) から出発し、実施例 20 に記載された操作法を採用することにより 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物をその 2 塩酸塩として得た。収量 59 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 698、クロロパターン。

【0220】

#### 実施例 29

a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

b) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

(i) 2 - (2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホニル) - エタノール

3, 4 - ジアミノ - ベンゼン - スルホニルエタン - 2 - オール 500 mg (2.31ミリモル) を濃酢酸 10 ml に溶解した。メチル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 0.4 ml (1.4 当量) をゆっくり添加し、得られた混合物を 4 時間室温で攪拌した。混合物をトルエン 100 ml で希釈し、溶媒を減圧下に除去した。残存物をトルエンで洗浄し、濾過し、真空下に乾燥して、以降の全ての反応に対し十分純粋な茶色結晶性固体を得た。収量 680 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 345、クロロパターン。

(ii) 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

2 - (2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホニル) - エタノール 360 mg (1.05ミリモル) を THF 6 ml および H<sub>2</sub>O 3 ml 中の 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 225.4 mg (1.05 当量) および NaHCO<sub>3</sub> 880 mg (10 当量) の混合物に添加し、室温で 2 時間激しく攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液および塩水で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濃縮した。得られた生成物は以降の反応に対し十分純粋であった。

収量 207 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 395。

【0221】

(iii) a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

ール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

b ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド 126 . 2 mg ( 0 . 32 ミリモル ) を DMF 10 ml に溶解した。続いて  $K_2CO_3$  48 . 6 mg ( 1 . 1 当量 ) および 3 - ブロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 89 . 0 mg ( 1 . 0 当量 ) を添加し、得られた混合物を 55 で 3 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、飽和  $NaHCO_3$  - 溶液で 2 回、塩水で 1 回洗浄し、無水  $MgSO_4$  上に乾燥し、減圧下に濃縮した。分取 RP - HPLC (  $CH_3CN / H_2O$  勾配 + 0 . 05 % 酸 ) により標記の両異性体の 6 : 4 混合物を得た。これらの異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を使用する NP - HPLC により分離できた。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

10

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドの収量 : 79 mg。MS (  $ES^+$  ) : m / e = 591、クロロパターン。

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドの収量 : 59 mg。MS (  $ES^+$  ) : m / e = 591、クロロパターン。

20

【 0222 】

実施例 30

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 40 mg ( 0 . 08 ミリモル ) および 2 - アミノエタノール 5 . 4 mg ( 0 . 08 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 34 mg。MS (  $ES^+$  ) : m / e = 542、クロロパターン。

30

【 0223 】

実施例 31

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

40

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50 mg ( 0 . 10 ミリモル ) および N - メチル - 2 - アミノ - エタノール 8 . 3 mg ( 0 . 11 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 30 mg。MS (  $ES^+$  ) : m

50

/ e = 5 5 6、クロロパターン。

【 0 2 2 4 】

### 実施例 3 2

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 5 0 m g ( 0 . 1 0 ミリモル ) および 3 - ヒドロキシ - アゼチジン 8 . 1 m g ( 0 . 1 1 ミリモル ) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 2 8 m g。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 5 4、クロロパターン。

【 0 2 2 5 】

### 実施例 3 3

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 - 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 5 0 m g ( 0 . 1 0 ミリモル ) および炭酸 1 - クロロエチル - エチル 6 1 . 2 m g ( 0 . 4 0 1 ミリモル ) から出発し、実施例 2 0 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 - 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 3 8 m g。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 6 1 5、クロロパターン。

【 0 2 2 6 】

### 実施例 3 4

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 - 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 5 0 m g ( 0 . 1 0 ミリモル ) および炭酸シクロヘキシル - 1 - クロロエチル 8 2 . 8 m g ( 0 . 4 0 1 ミリモル ) から出発し、実施例 2 0 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 - 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのハイドロホルミエートとして得た。収量 4 6 m g。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 6 6 9、クロロパターン。

【 0 2 2 7 】

### 実施例 3 5

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

( i ) 4 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - モルホリン

D M S O 3 0 m l 中のモルホリン 2 4 . 5 g および 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼ

10

20

30

40

50

ン 13.3 g の混合物を 4 時間 100 に加熱した。この溶液を水 300 ml に注ぎ込み、得られた沈殿物を濾取し、得られた鮮黄色の結晶性生成物を減圧下に乾燥した。収量 19.7 g。

(ii) 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン

DCM 200 ml 中の 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン 10 g の溶液に、塩化ベンジル - トリエチル - アンモニウム 32 g および過マンガン酸カリウム (325 メッシュ) 22.7 g を室温で慎重に添加した。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を 10 時間還流下に加熱した。次に水 450 ml 中の  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  95 g の溶液を氷冷下に添加し、激しく攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。黄色固体を水 250 ml とともに攪拌し、沈殿した生成物を濾取した。この粗生成物を DCM / MeOH 100% : 50% 勾配を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下に溶媒を蒸発させた。収量 2.6 g。

(iii) 4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン

酢酸エチル 350 ml およびエタノール 17 ml 中の 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン 2.6 g の溶液に、 $\text{SnCl}_2$  2 水和物 13.2 g を添加し、反応混合物を 2 時間還流下に加熱した。次に室温に冷却後、混合物を 16 時間攪拌した。沈殿した生成物が濾取され、次反応工程に対し十分純粋であった。収量 2.07 g。

【0228】

(iv) 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

DCM 2 ml 中の 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 100 mg および 4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン 118 mg の溶液に BOP - Cl 157 mg および  $\text{NEt}_3$  0.3 ml を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に反応混合物を水 20 ml に希釈後、沈殿した生成物を濾取した。粗生成物をさらに精製することなく次反応工程に付した。収量 122 mg。

(v) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

DMF 2 ml 中の 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド 50 mg の溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  49 mg および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 37 mg を室温で添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。次に追加の  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  20 mg および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 30 mg を室温で添加し、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を水 20 ml に希釈し、沈殿した生成物を濾取した。生成物を希 HCl 3 ml に溶解し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をその塩酸塩として得た。収量 128 mg。MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e = 505、クロロパターン。

【0229】

実施例 36

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

(i) 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

THF 2 ml 中のメチル - 2 - トリクロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボキシレート 69.4 mg (0.236 ミリモル) の溶液を 4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン 50 mg (0.26 ミリモル)、 $\text{NaHCO}_3$  220 mg (2.62 ミリモル)、THF 8 ml および  $\text{H}_2\text{O}$  3 ml を含有する混合物にゆっくり添加した。混合物を室温で 3 時間激しく攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 ml で希釈し、飽和 NaHCO

10

20

30

40

50

O<sub>3</sub> - 溶液 30 ml で洗浄した。水溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml で抽出し、合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた茶色固体は、以下の反応に対し十分純粋であった。

収量 72 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 395。

(ii) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 72.0 mg (0.183 ミリモル) を DMF 7 ml に溶解した。続いて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 37.8 mg (0.274 ミリモル) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 54.6 mg (0.219 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。混合物をトルエン 200 ml で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液 50 ml で洗浄した。生成物はトルエンに完全には溶解しなかったため、酢酸エチルを添加する必要がある。有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、減圧下に濃縮した。残存物を分取 HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % 酢酸) により精製し、明茶色の不定形固体として 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 46 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 563、クロロパターン。

【0230】

#### 実施例 37

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

(i) 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン

DMF 30 ml 中のピリジン - 4 - オール 10.1 g および 1 - フロロ - 4 - ニトロ - ベンゼン 10 g および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 46.1 g の混合物を 2 時間室温で攪拌した。この溶液を水 300 ml に注ぎ込み、得られた沈殿物を濾取し、得られた鮮黄色の結晶性生成物を減圧下に乾燥した。収量 11.2 g。

(ii) 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン

酢酸エチル 510 ml およびエタノール 26 ml 中の 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン 10 g の溶液に SnCl<sub>2</sub> 2 水和物 52.1 g を添加し、反応混合物を 6 時間還流下に加熱した。次に室温に冷却後、溶媒を減圧下に除去した。残存物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 100 ml に溶解し、酢酸エチル 200 ml を添加した。無機沈殿物を濾去し、固体を酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離後、濾液の水層を酢酸エチル (2 x 100 ml) および DCM (3 x 150 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残存する生成物は次反応工程に対し十分純粋であった。収量 6 g。

(iii) 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

酢酸 250 ml 中のベンゼン - 1, 2 - ジアミン 10 g の溶液に、2, 2, 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 22.8 g を室温で滴加した。2 時間後、トルエン 500 ml を添加し、溶媒を減圧下に除去した。残存物をトルエンでさらに 2 回共蒸留した。減圧下に乾燥後、生成物は次反応工程に対し十分純粋であった。収量 25 g。

【0231】

(iv) 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

THF 10 ml 中の 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 769 mg の溶液を 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン 304 mg、NaHCO<sub>3</sub> 1.3 g、THF 40 ml および H<sub>2</sub>O 15 ml を含有する混合物にゆっくり添加した。

混合物を室温で3時間激しく攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200 ml で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液 40 ml で洗浄した。水溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 ml) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた茶色固体は以下の反応に対し十分純粋であった。収量 598 mg。

(v) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

DMF 10 ml 中の 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド 192 mg の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  120 mg および 3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾールを室温で添加し、混合物を 70 °C で2時間加熱した。水 30 ml を添加後、混合物を酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上に乾燥後、減圧下に溶媒を除去し、残存物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% THA を有する  $\text{H}_2\text{O}$  / MeCN 勾配で溶離) により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量 70 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 528、クロロパターン。

【0232】

#### 実施例 38

1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

アルキル化工程において 3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾールの代わりに 1 - ブロモメチル - 3 - メトキシ - ベンゼンを使用する以外は、実施例 37 と同様に標題化合物を製造した。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 451。

【0233】

#### 実施例 39

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

アルキル化工程において 3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾールの代わりに 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 37 と同様に標題化合物を製造した。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 499、クロロパターン。

【0234】

#### 実施例 40

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル) - アミド

工程 (iv) において 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリジン - 4 - オンの代わりに塩酸 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イルアミンを使用する以外は、実施例 37 と同様に標題化合物を製造した。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 482、クロロパターン。

【0235】

#### 実施例 41

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

(i) 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

DMF 60 ml 中の 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン 3.5 g および 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン 3 g および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  13.8 g の混合物を 12 時間 80 °C に加熱した。この溶液を水 200 ml に注ぎ込み、得られた沈殿物を濾取し、得られた鮮黄色の

10

20

30

40

50

結晶性生成物を減圧下に乾燥した。収量 2.6 g。

(ii) 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

MeOH 120 ml 中の 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン 1.4 g の溶液に、ラネーニッケル (MeOH で 3 回洗浄) 15 g を窒素雰囲気下に導入した。次に MeOH 中の  $\text{NH}_3$  7 M 溶液 15 ml を添加した。窒素雰囲気を水素雰囲気に置換し、混合物を室温で常圧下に水素化した。2 時間後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残存物をさらに精製することなく次反応工程に付した。収量 502 mg。

(iii) 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリミジン - 4 - オンの代わりに 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオンを使用する以外は、実施例 37 工程 (iv) と同様に標題化合物を製造した。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 348$ 。

(iv) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミドの代わりに 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミドを使用する以外は、実施例 37 工程 (iv) と同様に標題化合物を製造した。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 545$ 、クロロパターン。

【0236】

実施例 4 2

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - アミド

工程 (i) において 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオンの代わりにオキサゾリジン - 2 - オンを使用する以外は、実施例 4 1 と同様に標題化合物を製造した。

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 520$ 、クロロパターン。

【0237】

実施例 4 3

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - アミド

1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (工程 (i)) および 3 - プロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール (工程 (iv)) の代わりにオキサゾリジン - 2 - オンおよび 2 - プロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 4 1 と同様に標題化合物を製造した。

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 490$ 、クロロパターン。

【0238】

実施例 4 4

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

アルキル化工程において 3 - プロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾールの代わりに 2 - プロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 4 1 と同様に標題化合物を製造した。MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 516$ 、クロロパターン。

【0239】

実施例 4 5

10

20

30

40

50



1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

工程 ( i ) において 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに塩酸ピペリジン - 4 - オンを使用する以外は、実施例 4 1 と同様に標題化合物を製造した。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 3 2 、クロロパターン。

【 0 2 4 0 】

#### 実施例 4 6

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

( i ) [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

E t O H 4 m l 中の ( 4 - アミノ - フェニル ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル 4 0 8 m g およびエテンスルホニル - エテン 2 5 4 m g の溶液をマイクロウェーブ照射 ( 1 0 0 W 、 C E M D i s c o v e r <sup>TM</sup> 装置 ) 下に 1 4 0 で 3 0 分間加熱した。次に室温に冷却後、溶媒を減圧下に除去し、残存物を真空下に乾燥した。粗生成物を次反応工程に付した。収量 0 . 6 4 g 。

( i i ) 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニルアミン

D C M 3 0 m l および T F A 3 0 m l 中の [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] - カルバミン酸 t - ブチルエステル 6 4 0 m g の溶液を室温で 1 6 時間放置した。次にトルエン 1 0 0 m l を添加後、溶媒を減圧下に除去し、残存物を真空下に乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量 0 . 4 4 g 。

( i i i ) 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 1 H - ピリジン - 4 - オンの代わりに 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニルアミンを使用する以外は、実施例 3 7 工程 ( i v ) と同様に標題化合物を製造した。

( i v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミドの代わりに 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドを使用する以外は、実施例 3 7 工程 ( v ) と同様に標題化合物を製造した。

MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 6 8 、クロロパターン。

【 0 2 4 1 】

#### 実施例 4 7

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

3 - プロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール ( 工程 ( i v ) ) の代わりに 2 - プロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 4 6 と同様に標題化合物を製造した。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 0 0 、クロロパターン。

【 0 2 4 2 】

#### 実施例 4 8

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル

10

20

30

40

50

] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

( i ) 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 1 H - ピラジン - 2 - オン

D M F 1 3 m l 中のナトリウムピラジン - 2 - オレート 6 3 2 m g および 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン 7 2 0 m g および  $C s_2 C O_3$  3 . 3 g の混合物を 6 時間 3 5 に加熱した。この溶液を水 3 0 0 m l に注ぎ込み、得られた沈殿物を濾取し、得られた鮮黄色の結晶性生成物を減圧下に乾燥した。収量 5 4 5 m g。

( i i ) 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 1 H - ピラジン - 2 - オン

酢酸エチル 2 6 m l およびエタノール 1 . 3 m l 中の 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 1 H - ピラジン - 2 - オン 5 2 0 m g の溶液に  $S n C l_2$  2 水和物 2 . 7 g を添加し、反応混合物を 6 時間還流下に加熱した。次に室温に冷却後、混合物を 1 6 時間攪拌した。沈殿した生成物が濾取され、次反応工程に対し十分純粋であった。収量 4 5 0 m g。

( i i i ) 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 1 H - ピリジン - 4 - オンの代わりに 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 1 H - ピラジン - 2 - オンを使用する以外は、実施例 3 7 工程 ( i v ) と同様に標題化合物を製造した。

収量 5 1 3 m g。

( i v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミドの代わりに 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミドを使用する以外は、実施例 3 7 工程 ( v ) と同様に標題化合物を製造した。

M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 9、クロロパターン。

【 0 2 4 3 】

実施例 4 9

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

3 - プロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾールの代わりに 2 - プロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 4 8 と同様に標題化合物を製造した。M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 0 0、クロロパターン。

【 0 2 4 4 】

実施例 5 0

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

( i ) 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペラジン - 2 - オン

M e O H 1 0 0 m l 中の 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 1 H - ピラジン - 2 - オン 6 7 0 m g の溶液に、ラネーニッケル ( M e O H で 3 回洗浄 ) 8 g を窒素雰囲気下に導入した。次に M e O H 中の  $N H_3$  7 M 溶液 1 0 m l を添加した。窒素雰囲気を水素雰囲気で置換し、混合物を室温で常圧下に水素化した。2 時間後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残存物をさらに精製することなく次反応工程に付した。

収量 4 6 4 m g。

( i i ) 4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

アセトニトリル 15 ml 中の 1 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 2 - オン 464 mg および DMA P 30 mg の溶液に二炭酸ジ - t - ブチル 794 mg を室温で添加した。2 時間後、溶媒を減圧下に除去し、残存物を酢酸エチル 200 ml に溶解した。有機相を水および塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。収量 547 mg。

(iii) 4 - { 4 - [ (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリジン - 4 - オンの代わりに 4 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを使用する以外は、実施例 37 工程 (iv) と同様に標題化合物を製造した。収量 160 mg。

10

【0245】

(iv) 4 - [ 4 - ( { 1 - [ 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル } - アミノ ) - フェニル ] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル ] - アミドの代わりに 4 - { 4 - [ (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを使用する以外は、実施例 37 工程 (v) と同様に標題化合物を製造した。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 633、クロロパターン。

(v) 1 - [ 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル ] - アミド

20

DCM 30 ml および TFA 10 ml 中の 4 - [ 4 - ( { 1 - [ 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル } - アミノ ) - フェニル ] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 150 mg の溶液を室温で 16 時間放置した。次にトルエン 100 ml を添加後、溶媒を減圧下に除去し、残存物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を有する  $\text{H}_2\text{O}$  / MeCN 勾配で溶離) により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収量 84 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 533、クロロパターン。

30

【0246】

実施例 51

1 - [ (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル ] - アミド

3 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾールの代わりに 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドを使用する以外は、実施例 50 と同様に標題化合物を製造した。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 504、クロロパターン。

【0247】

40

実施例 52

1 - [ (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル ] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル ] - アミド

(i) 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 6 - ニトロ - フェニルアミン

DMF 50 ml 中の 2 - アミノ - 3 - ニトロ - フェノール 5 g、1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン 4.5 g、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  4.4 g の溶液を 16 時間 60 に加熱した。次に水 50 ml を添加し、混合物を酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残存する生成物は次反応工程に対し十分純粋であった。収量 5.8 g。

50

( i i ) 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

酢酸エチル 10 m l およびエタノール 3 m l 中の 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 6 - ニトロ - フェニルアミン 1 g の溶液に、 $\text{SnCl}_2$  水和物 4 . 4 g を添加し、反応混合物を 6 時間還流下に加熱した。次に冷却後、2 M  $\text{NaOH}$  50 m l を添加し、無機物の沈殿を濾過し、酢酸エチルで十分洗浄した。濾液を酢酸エチル ( 3 x 100 m l ) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残存する生成物は次反応工程に対し十分純粋であった。

収量 640 m g。

( i i i ) 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンの代わりに 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを使用する以外は、実施例 37 工程 ( i i i ) と同様に標題化合物を製造した。

( i v ) 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールの代わりに 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを使用する以外は、実施例 37 工程 ( i v ) と同様に標題化合物を製造した。MS (  $\text{ES}^+$  ) : m / e = 411。

( v ) 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドの代わりに 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドを使用する以外は実施例 35 工程 ( v ) と同様に標題化合物を製造した。MS (  $\text{ES}^+$  ) : m / e = 579、クロロパターン。

【 0248 】

実施例 53

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 127 m g ( 0 . 20 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15 m l に溶解した。0 で 1 M  $\text{BBr}_3$  溶液 1 . 8 m l ( 1 . 8 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。不完全な転換のため、さらに 1 M  $\text{BBr}_3$  溶液 0 . 9 m l ( 0 . 9 ミリモル ) を添加した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、分取  $\text{HPLC}$  (  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0 . 05 % 酢酸 ) により精製した。明茶色、不定形固体として 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を得た。収量 73 m g。MS (  $\text{ES}^+$  ) : m / e = 549、クロロパターン。

【 0249 】

実施例 54

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - アセチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 m g ( 0 . 10 ミリモル ) および 3 - ヒドロキシ - アセチジン 8 . 1 m g ( 0

10

20

30

40

50

、11ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエート(formiate)として標題化合物を得た。収量10mg。MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 552、クロロパターン。

# 【0250】

## 実施例55

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-6-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

3-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸50mg(0.10ミリモル)および3-ヒドロキシ-アゼチジン8.1mg(0.11ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-6-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。収量27mg。MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 552、クロロパターン。

20

# 【0251】

## 実施例56

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2,5-ジカルボン酸5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド]2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸50mg(0.10ミリモル)および2-アミノ-エタノール6.8mg(0.11ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2,5-ジカルボン酸5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド]2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]を製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。収量4mg。MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 542、クロロパターン。

30

# 【0252】

## 実施例57

3-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-3H-ベンゾイミダゾール-2,5-ジカルボン酸5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド]2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

3-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸50mg(0.10ミリモル)および2-アミノ-エタノール6.7mg(0.11ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により3-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-3H-ベンゾイミダゾール-2,5-ジカルボン酸5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド]2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]を製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。収量18mg。MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 542、クロロパターン。

40

# 【0253】

## 実施例58

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ベンゾイミ

50

ダゾール - 2, 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ]  
2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 50 mg ( 0.10 ミリモル ) および N - メチル - 2 - アミノエタノール 8.3 m  
g ( 0.11 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロ  
ロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2, 5  
- ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。白色の不定形固体の形状でそ  
のホルミエートとして標題化合物を得た。収量 23 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 55  
6、クロロパターン。

【 0254 】

実施例 59

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2, 5 - ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ]  
2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 50 mg ( 0.10 ミリモル ) および N - メチル - 2 - アミノエタノール 8.3 m  
g ( 0.11 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 3 - [ ( 5 - クロ  
ロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 2, 5  
- ジカルボン酸 5 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。白色の不定形固体の形状でそ  
のホルミエートとして標題化合物を得た。収量 32 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 55  
6、クロロパターン。

【 0255 】

実施例 60

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 1 - シクロヘキシルカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 50 mg ( 0.10 ミリモル ) および炭酸シクロヘキシル - 1 - クロロエチル 82  
.8 mg ( 0.40 ミリモル ) から出発し、実施例 20 に従った操作法により 1 - [ ( 5  
- クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピ  
ペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シ  
クロヘキシルカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。白色の不定形固体の形状で  
その 2 塩酸塩として標題化合物を得た。収量 27 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 669  
、クロロパターン。

【 0256 】

実施例 61

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステル

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソ  
プロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カル  
ボン酸 50 mg ( 0.10 ミリモル ) および炭酸シクロヘキシル - 1 - クロロエチル 82  
.8 mg ( 0.40 ミリモル ) から出発し、実施例 20 に従った操作法により 3 - [ ( 5  
- クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピ  
ペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - シ

10

20

30

40

50

クロヘキシルオキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。白色の不定形固体の形状でその 2 塩酸塩として標題化合物を得た。収量 49 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 669、クロロパターン。

【0257】

実施例 62

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg (0.10 mmol) および炭酸 1 - クロロエチルエチル 61.2 mg (0.40 mmol) から出発し、実施例 20 に従った操作法により 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。白色の不定形固体の形状でその 2 塩酸塩として標題化合物を得た。収量 21 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 615、クロロパターン。

10

【0258】

実施例 63

3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステル

3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg (0.10 mmol) および炭酸 1 - クロロエチルエチル 61.2 mg (0.40 mmol) から出発し、実施例 20 に従った操作法により 3 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ - エチルエステルを製造した。白色の不定形固体の形状でその 2 塩酸塩として標題化合物を得た。収量 42 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 615、クロロパターン。

20

30

【0259】

実施例 64

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50 mg (0.08 mmol) を DMF 4 ml に溶解した。続いて、DMA P 20 mg、DCC 34.3 mg (0.16 mmol) およびエチレンジアミン 46 μl (0.83 mmol) を添加した。得られた混合物を 60 °C で 8 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残存する残存物を分取 HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05% 酢酸) により精製し、白色の不定形固体として純粋な 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステルを得た。0.1 M HCl - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する 2 塩酸塩を得た。収量 22 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 572、クロロパターン。

40

【0260】

実施例 65

50

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 50 mg ( 0.08 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml に溶解した。続いて、DMA P 3 mg、DCC 23 mg ( 0.11 ミリモル ) およびエチレングリコール 46  $\mu\text{l}$  ( 0.83 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残存する残存物を分取 HPLC (  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0.05 % ギ酸 ) により精製し、白色の不定形固体として純粋な 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステルを得た。0.1 M HCl - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する 2 塩酸塩を得た。収量 44 mg。MS (  $\text{ES}^+$  ) : m / e = 572、クロロパターン。

【 0261 】

#### 実施例 66

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸カルボキシメチルエステル

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50 mg ( 0.08 ミリモル ) を DMF 6 ml に溶解した。続いて、KI 27.6 mg、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  126.5 mg ( 0.88 ミリモル ) およびクロロ - 酢酸 62.8 mg ( 0.64 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を 60 ° で 8 時間攪拌した。さらに、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  92 mg およびクロロ - 酢酸 62.8 mg ( 0.64 ミリモル ) を添加した。さらに 60 ° で 8 時間後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残存する残存物を分取 HPLC (  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0.05 % ギ酸 ) により精製し、白色の不定形固体として純粋な 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸カルボキシメチルエステルを得た。0.1 M HCl - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する 2 塩酸塩を得た。収量 21 mg。MS (  $\text{ES}^+$  ) : m / e = 586、クロロパターン。

【 0262 】

#### 実施例 67

1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

( i ) 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 366.50 mg ( 0.929 ミリモル ) を DMF 15 ml に溶解した。続いて  $\text{K}_2\text{CO}_3$  192.6 mg ( 1.394 ミリモル ) および 1 - ブロモメチル - 3 - メトキシ - ベンゼン 156.1  $\mu\text{l}$  ( 1.394 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を 80 ° で 4 時間攪拌した。混合物をトルエン 300 ml で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液 50 ml で洗浄した。生成物はトルエンに完全に溶解しなかったため、酢酸エチルを添加する必要がある。有機層を塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  上に乾燥し、減圧下に濃縮した。残存物を分取 HPLC (  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  勾配 + 0.05 % ギ酸 ) により精製 ( 異性体の分離 ) し、明茶色の不定形固体として 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル

10

20

30

40

50



カルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 150 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 515。

(ii) 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 20 mg (0.04 ミリモル) を MeOH 5 ml に懸濁した。1 M LiOH - 水溶液 194  $\mu$ l (0.19 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 60 で 8 時間攪拌した。1 M HCl - 溶液で酸性化した後、混合物を濃縮した。得られた残存物を分取 HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により精製し、無色の不定形固体として純粋な 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を得た。収量 44 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 501。

【0263】

実施例 68

a) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

b) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

粗製の 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 1 g (2.5 ミリモル) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 758.9 mg (3.04 ミリモル) から出発し、実施例 29 に従った操作法によって、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド および 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド を製造した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により標記の両異性体の 1 : 1 混合物を得た。これらの異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を使用した NP - HPLC により分離することができた。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 5 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの収量 : 79 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 563、クロロパターン。

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - エタンスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの収量は 44 mg である。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 563、クロロパターン。

【0264】

実施例 69

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 325.1 mg (0.57 ミリモル) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml に溶解した。続いて、

シクロプロピル - メタノール 470  $\mu$ l (5.7ミリモル)、DCC 152.2 mg (0.74ミリモル) および DMA P 6.9 mg を添加した。得られた混合物を 16 時間室温で攪拌した。翌日、さらにシクロプロピル - メタノール 100  $\mu$ l (2.28ミリモル)、DCC 58.6 mg (0.29ミリモル) および DMA P 20 mg を添加し、反応混合物を 48 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により最終精製し、白色の不定形固体として 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステルを得た。以下の操作法により相当する酢酸塩を得た。上記物質を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濃縮した。得られた残存物を AcOH 4 当量を含む水 20 ml で希釈し、凍結乾燥した。収量 231 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 553、クロロパターン。

【0265】

実施例 70

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチルエステル

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 112 mg (0.22ミリモル) および 2 - メトキシ - エタノール 177  $\mu$ l (2.2ミリモル) から出発し、実施例 69 に従った操作法により、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状で 2 塩酸塩として得た。収量 66 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 557、クロロパターン。

【0266】

実施例 71

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 85.0 mg (0.166ミリモル) を無水 THF 3 ml に溶解した。アルゴン下に、THF 中の 2 M LiBH<sub>4</sub> - 溶液 0.25 ml (0.497ミリモル) を添加した。室温で 1.5 時間攪拌後、水 0.5 ml を添加し、反応混合物を濃縮した。残存物を分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により精製し、白色の不定形固体として 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを得た。標題化合物をそのホルミエートとして得た。収量 20 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 485、クロロパターン。

【0267】

実施例 72

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 81.6 mg (0.065ミリモル) を無水 DMF 5 ml に溶解した。0 でカリウム t - ブチレート 21.9 mg (0.195ミリモル) を添加した。5 分後、1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン 12  $\mu$ l (0.13ミリモル) を添加し、反応混

10

20

30

40

50

合物を室温に戻した。3時間後、さらに1-ブロモ-2-メトキシ-エタン12 $\mu$ l(0.13ミリモル)を添加し、反応混合物を16時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残存物を分取RP-HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O勾配+0.05%ギ酸)により精製し、明茶色の不定形固体として1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。標題化合物をそのホルミエートとして得た。収量12mg。MS(E<sup>+</sup>):m/e=543、クロロパターン。

## 【0268】

## 実施例73

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸450mg(0.90ミリモル)およびモルホリン87 $\mu$ l(2.70ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換して、白色の不定形固体を得た。収量456mg。MS(E<sup>+</sup>):m/e=568、クロロパターン。

## 【0269】

## 実施例74

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸423mg(0.85ミリモル)および塩酸ホモモルホリン128.3mg(0.94ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換して、白色の不定形固体を得た。収量370mg。MS(E<sup>+</sup>):m/e=582、クロロパターン。

## 【0270】

## 実施例75

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸100mg(0.20ミリモル)および2,6-ジメチル-ピペリジン50.0 $\mu$ l(0.40ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして得た。収量72mg。MS(E<sup>+</sup>):m/e=594、クロロパターン。

## 【 0 2 7 1 】

## 実施例 7 6

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 8 7 0 m g ( 1 . 7 0 ミリモル ) および塩酸 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン 3 0 2 . 3 m g ( 1 . 8 7 ミリモル ) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換して、白色の不定形固体を得た。収量 7 0 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 6 0 2 、クロロパターン。

10

## 【 0 2 7 2 】

## 実施例 7 7

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 4 7 . 8 m g ( 0 . 2 9 6 ミリモル ) および塩酸ホモモルホリン 4 4 . 8 m g ( 0 . 3 2 6 ミリモル ) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 5 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換して、白色の不定形固体を得た。収量 1 1 3 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 8 2 、クロロパターン。

20

## 【 0 2 7 3 】

## 実施例 7 8

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 0 0 m g ( 0 . 1 7 ミリモル ) およびエチレングリコール 9 3 μ l ( 1 . 7 ミリモル ) から出発し、実施例 6 5 に従った操作法により 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステルを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でその 2 塩酸塩として得た。収量 8 6 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 7 2 、クロロパターン。

30

40

## 【 0 2 7 4 】

## 実施例 7 9

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸カルボキシメチルエステル

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 0 0 m g ( 0 . 1 7 ミリモル ) およびクロロ酢酸 6 2 . 9

50

mg (0.68ミリモル)から出発し、実施例66に従った操作法により1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸カルボキシメチルエステルを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でその2塩酸塩として得た。収量44mg。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=586、クロロパターン。

【0275】

#### 実施例80

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸205mg(0.34ミリモル)および塩酸3-メトキシ-アゼチジン46.6mg(0.37ミリモル)から出発し、実施例22に従った操作法により1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換し、白色の不定形固体を得た。収量190mg。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=597、クロロパターン。

20

【0276】

#### 実施例81

a) 2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸

b) 2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(3-メトキシ-ベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸

2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル1.45g(4.21ミリモル)をDMF45mlに溶解した。続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>698.2mg(5.05ミリモル)および1-ブロモメチル-3-メトキシ-ベンゼン888.8mg(4.42ミリモル)を添加し、得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した。残存物を酢酸エチル300mlに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液および塩水で1回洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、減圧下に濃縮し、溶離剤として酢酸エチル-メタノール混合物を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルおよび2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(3-メトキシ-ベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの4:1混合物1.19gを得た。この異性体混合物をMeOH100mlに溶解した。1MLiOH-水溶液12.8ml(12.8ミリモル)を添加し、得られた懸濁液を60℃で3時間攪拌した。混合物を1MHCl-溶液を添加することにより酸性化し、減圧下に濃縮した。分取RP-HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O勾配+0.05%ギ酸)により最終精製し、白色の不定形固体として両異性体a) 2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸およびb) 2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(3-メトキシ-ベンジル)-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を得た。両異性体を相当する2塩酸塩に転換した。

30

40

2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸の収量:890mg。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=451、クロロパターン。

2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(3-メトキシ-

50

ベンジル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量: 250 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 451、クロロパターン。

【0277】

#### 実施例 8 2

a) 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

b) 3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1.45 g (4.21 ミリモル) を DMF 45 ml に溶解した。続いて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 989.1 mg (7.16 ミリモル) および 1 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - エチル) - ベンゼン 1.11 g (6.32 ミリモル) を添加し、得られた混合物を 80 で 24 時間攪拌した。溶媒を留去した。残存物を酢酸エチル 300 ml に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液および塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、濃縮し、溶離剤として酢酸エチル - メタノール混合物を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルおよび 3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの 3:1 混合物 1.30 g を得た。この異性体混合物を MeOH 100 ml に溶解した。1 M LiOH - 水溶液 16.2 ml (16.2 ミリモル) を添加し、得られた懸濁液を 60 で 3 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl - 溶液を添加することにより酸性化し、減圧下に濃縮した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05% ギ酸) により最終精製し、白色の不定形固体として両異性体 a) 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸および b) 3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を得た。両異性体をそれらのホルミエートとして単離した。

1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量: 800 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 468、クロロパターン。

3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量: 250 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 468、クロロパターン。

【0278】

#### 実施例 8 3

4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 150 mg (0.287 ミリモル) および 3 - ヒドロキシ - アゼチジン 23.0 mg (0.315 ミリモル) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により 4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして得た。収量 62 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 506。

【0279】

#### 実施例 8 4

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 150 mg ( 0.29ミリモル ) および 3 - ヒドロキシ - アゼチジン 23.4 mg ( 0.32ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして得た。収量 62 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 524、クロロパターン。

10

【 0280 】

実施例 85

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50 mg ( 0.097ミリモル ) および 3 - メトキシ - アゼチジン 13.5 mg ( 0.015ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして得た。収量 35 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 538、クロロパターン。

20

【 0281 】

実施例 86

a) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

b) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

30

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 300 mg ( 0.87ミリモル ) および 1 - プロモメチル - 3 - メトキシ - ベンゼン 210.2 mg ( 1.04ミリモル ) から出発し、実施例 5 i i i ) に従った操作法により 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを製造した。分取 RP - HPLC ( CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05% 酢酸 ) により、標記の両異性体の 1 : 1 混合物を得た。これらの異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンの混合物を使用した NP - HPLC により分離することができた。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

40

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 65 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 465。

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 70 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 465。

【 0282 】

実施例 87

50

a) 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

b) 3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 3 0 0 m g ( 0 . 8 7 ミリモル ) および 1 - クロロ - 4 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ベンゼン 3 6 5 . 9 m g ( 2 . 0 9 ミリモル ) から出発し、実施例 5 i i i ) に従った操作法により 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび 3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを製造した。1 - クロロ - 4 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ベンゼンは反応性が低いので、反応時間を 1 0 時間に延長する必要がある。分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により、標記の両異性体の 4 : 3 混合物を得た。これらの異性体はキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノールおよびメタノールの混合物を使用した N P - H P L C により分離することができた。両異性体の構造の帰属を N O E - 分光法により行った。

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 1 0 2 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 8 3 、クロロパターン。

3 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルの収量 : 7 4 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 8 3 、クロロパターン。

【 0 2 8 3 】

#### 実施例 8 8

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 0 m g ( 0 . 2 1 ミリモル ) および 1 M L i O H - 溶液 1 . 0 4 m l ( 1 . 0 4 ミリモル ) から出発し、実施例 6 に従った操作法により 1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物を白色の不定形固体の形状でその 2 塩酸塩として得た。

収量 5 4 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 6 9 、クロロパターン。

【 0 2 8 4 】

#### 実施例 8 9

a) 1 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

b) 3 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 2 0 0 m g ( 0 . 5 8 ミリモル ) および 2 - ブロモメチル - 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン 1 5 1 . 9 m g ( 0 . 5 8 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により 1 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) -

10

20

30

40

50



1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸および 3 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルの加水分解および分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) による精製により、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。

1 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量 : 1 3 4 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 1 1 、クロロパターン。

3 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量 : 4 9 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 1 1 、クロロパターン。

【 0 2 8 5 】

#### 実施例 9 0

1 - ( 5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 2 0 0 m g ( 0 . 5 8 ミリモル ) および 5 - クロロ - 3 - クロロメチル - 1 H - インダゾール 1 1 6 . 8 m g ( 0 . 5 8 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により 1 - ( 5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルの加水分解および分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) による精製により、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。

収量 2 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 9 5 、クロロパターン。

【 0 2 8 6 】

#### 実施例 9 1

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 6 7 0 m g ( 1 . 1 0 ミリモル ) およびピペリジン - 4 - オール 1 2 4 . 0 m g ( 1 . 2 1 ミリモル ) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物をそのホルミエートとして得た。続いて相当する酢酸塩に転換し、白色の不定形固体を得た。

収量 5 3 8 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 6 1 1 、クロロパターン。

【 0 2 8 7 】

#### 実施例 9 2

7 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

( i ) 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - カルボン酸

8 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン 5 . 0 0 g ( 2 4 . 0 ミリモル ) を水 1 5 m l に懸濁した。 2 N N a O H - 溶液 1 6 . 8 m l ( 3 3 . 6 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を 5 に冷却した。その温度で水 8 6 m l 中の K M n O <sub>4</sub> 5 . 0 5 g ( 3 2 . 2 ミリモル ) の溶液を添加した。 4 時間室

10

20

30

40

50

温で攪拌後、反応混合物をセライト上に濾過した。活性炭を添加後、濾液を再びセライト上に濾過した。濾液を200mlの容量になるまで濃縮し、濃HCl - 溶液5mlを添加した。16時間4で放置後、結晶性生成物を濾過し、冷水およびアセトンで2回洗浄し、40で減圧下に乾燥した。

収量5.18g。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 225。

(ii) 1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸100mg(0.45ミリモル)をDMF5mlに溶解した。続いてDIPEA227μl(1.35ミリモル)およびHATU186.5mg(0.495ミリモル)を添加した。1時間後、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン2塩酸塩105.6mg(0.495ミリモル)およびDIPEA227μl(1.35ミリモル)を添加し、得られた混合物を4時間室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取RP-HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O勾配+0.05%ギ酸)により精製し、そのホルミエートとして1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。

(iii) 7-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド155mg(0.45ミリモル)をDMF5mlに溶解した。続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>184.4mg(1.35ミリモル)および3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール111.5mg(0.405ミリモル)を添加し、得られた混合物を1時間80で加熱した。混合物を濃縮し、分取RP-HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O勾配+0.05%ギ酸)により精製し、7-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。生成物を0.1MHCl - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより、相当する2塩酸塩を得た。

収量55mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 546、クロロパターン。

【0288】

実施例93

a) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

b) 3-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

(i) (1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

無水MeOH500ml中のピペリジン-4-イル-カルバミン酸t-ブチルエステル14.0g(0.0699モル)の溶液に、乾燥モレキュラーシーブ3250gを添加した。アルゴン下に酢酸39.9ml(0.699モル)および(1-エトキシ-シクロプロポキシ)-トリメチル-シラン52.5ml(0.262モル)を添加した。最後に、THF中の1MNaCNBH<sub>3</sub>-溶液314.5ml(0.3145モル)を滴加した。室温で20分後、反応混合物を60で6時間攪拌した。混合物を“セライト”上に濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残存物を酢酸エチル700mlに溶解し、1MNaOH-溶液250mlで洗浄した。水層を酢酸エチル300mlで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、真空下に濃縮して、無色の固体

として粗製の(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステルを得た。

収量23.0g。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=241。

(ii)1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミン2塩酸塩

上記粗製の(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸t-ブチルエステル23.0gをTFA350mlに溶解し、室温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残存物を水に溶解した。濃HCl-溶液23.1mlを添加後、混合物を凍結乾燥し、白色の不定形固体を得た。この固体を酢酸エチル300mlに懸濁し、超音波条件下に45分間処理した。この操作を2回繰り返した。最後に、濾過した結晶性固体を減圧下に45で乾燥した。

10

収量15.9g。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=141。

【0289】

(iii)2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

酢酸260ml中の3,4-ジアミノ安息香酸メチルエステル10.0g(0.060モル)の溶液に2,2,2-トリクロロ-アセトイミド酸メチルエステル10.47ml(0.084モル)を添加した。室温で2時間攪拌後、酢酸を蒸発させた。残存物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上に乾燥し、減圧下に濃縮して、茶色のゴム状物質として粗製の2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを得た。

20

収量20.5g。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=293、クロロパターン。

(iv)2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

THF1300mlおよび水370ml中の1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミン2塩酸塩7.53g(35.3ミリモル)およびNaHCO<sub>3</sub>32.39g(0.386モル)にTHF360ml中の2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル11.79g(32.1ミリモル)の溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間激しく攪拌した。THFを蒸発させた。沈殿物を濾過し、超音波条件下に飽和NaHCO<sub>3</sub>-溶液約300mlで2回処理した。濾過後、得られた固体を水150mlで2回洗浄し、45で真空下に乾燥し、明茶色の結晶性物質として純粋な2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを得た。収量9.9g。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=343。

30

【0290】

(v)1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル17.3g(50.52ミリモル)をDMF800mlに溶解した。続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>10.47g(75.8ミリモル)およびメタンサルホン酸5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチルエステル14.84g(50.52ミリモル)を添加し、得られた混合物を80で2時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残存物を酢酸エチル800mlに懸濁した。翌日、得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチル100mlで洗浄し、3-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを得た。濾液を容量約100mlまで濃縮した。再び形成した沈殿物を濾過した。この操作を再度繰り返した。残存する濾液を減圧下に濃縮し、最後に溶離剤として酢酸エチルを使用したシリカゲル上のフラッシュ-クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を真空下に濃縮し、明茶色の結晶性固体として純粋な(>98

40

50

% ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 7 . 9 g . MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 5 4 0 、クロロパターン。

( vi ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

粗製の 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 . 0 g を酢酸エチルで再結晶した。

10

収量 5 0 0 m g . MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 5 4 0 、クロロパターン。

【 0 2 9 1 】

実施例 9 4

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 . 8 4 g ( 1 4 . 5 2 ミリモル ) を MeOH 4 0 0 m l に溶解した。1 M LiOH - 水溶液 7 2 . 5 9 m l ( 7 2 . 5 9 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を 6 0 ° で 7 時間攪拌した。溶液を容量約 2 0 0 m l まで濃縮し、4 M HCl - 水溶液を添加することにより pH = 1 に達するまで酸性化した。3 0 分後、得られた沈殿物を濾過し、冷 MeOH で数回洗浄した。MeOH から再結晶し、無色、結晶性固体の形状で純粋な 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。標題化合物をその 1 塩酸塩として得た。

20

収量 7 . 3 g . MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 6 、クロロパターン。

上記生成物 4 . 0 g ( 7 . 1 1 ミリモル ) を水 1 0 m l 中に懸濁し、0 . 2 M NaOH - 水溶液 1 0 0 . 1 5 m l を添加し、次いで n - ブタノール 1 0 0 m l ( 2 x ) で抽出することによりそのナトリウム塩に転換した。合わせたブタノール層を水 2 0 m l ( 3 x ) で再抽出し、水 2 0 0 m l ( 3 x ) で共蒸留した。得られた溶液を凍結乾燥して、白色の不定形物質の形状で、そのナトリウム塩として標題化合物を得た。

30

収量 3 . 4 9 g .

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸は選択的合成法によっても製造された。

【 0 2 9 2 】

( i ) C - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - メチルアミン

40

3 - プロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 1 . 0 0 g ( 3 . 5 9 ミリモル ) およびウロトリン 5 0 3 . 3 m g ( 3 . 5 9 ミリモル ) を EtOH 4 0 m l に溶解した。反応混合物を 1 6 時間室温で攪拌した。翌日、濃 HCl - 溶液 3 m l を添加し、得られた混合物を 4 5 分間還流した。冷却後、沈殿物を濾過し、水で洗浄した。白色の結晶性物質を 4 0 ° で減圧下に乾燥した。

収量 8 0 6 m g .

( ii ) 4 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

DMF 1 2 m l 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 6 3 4 . 4 m

50

g ( 3 . 1 9 ミリモル ) の溶液に、C - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - メチルアミン 8 0 0 . 0 m g ( 3 . 1 9 ミリモル ) およびトリエチルアミン 0 . 8 8 m l ( 6 . 3 7 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 1 6 時間室温で攪拌した。水 1 2 m l を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。黄色の結晶性物質を 4 0 度減圧下に乾燥した。

収量 1 . 0 3 g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 9 4 、クロロパターン。

( i i i ) 3 - アミノ - 4 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 安息香酸メチルエステル

N i C l <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O 9 7 . 1 m g ( 0 . 4 1 ミリモル ) を M e O H 1 0 m l に溶解し、超音波条件下に処理した。N a B H <sub>4</sub> 4 6 . 4 m g ( 1 . 2 4 ミリモル ) を添加した。1 5 分後、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 2 0 m l 中の 4 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 2 1 4 . 0 m g ( 0 . 5 4 ミリモル ) の溶液を添加した。さらに 1 5 分後、N a B H <sub>4</sub> 5 5 . 6 m g ( 1 . 4 8 ミリモル ) を 3 部に分けて添加した。反応混合物を 2 時間超音波条件下に処理した。N a B H <sub>4</sub> ( 各回 5 5 . 6 m g ずつ ) の添加および超音波条件下の処理を 3 回繰り返す必要が生じ、完全な変換を行った。反応混合物を “ セライト ” 上に濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残存物を M e O H 3 0 m l に懸濁した。濾過後、濾液を真空下に濃縮し、残存物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 1 0 0 m l に溶解した。有機層を水で 4 回洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> 上に乾燥し、減圧下に濃縮して、茶色油状物として粗製の 3 - アミノ - 4 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 安息香酸メチルエステルを得た。

収量 8 3 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 6 4 、クロロパターン。

【 0 2 9 3 】

( i v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

3 - アミノ - 4 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 安息香酸メチルエステル 3 6 . 0 m g ( 0 . 0 9 8 ミリモル ) を酢酸 3 m l に溶解した。2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 1 7 . 4 μ l ( 0 . 1 4 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を 3 時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残存物をトルエン 1 5 m l で 2 回共蒸留し、茶色固体として粗製の 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを得た。収量 4 9 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 9 1 、クロロパターン。

( v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 2 1 . 0 m g ( 0 . 0 9 8 ミリモル ) を C H <sub>3</sub> C N 3 m l および水 3 m l に溶解した。N a H C O <sub>3</sub> 8 2 . 3 m g ( 0 . 9 8 ミリモル、1 0 当量 ) を添加した。最後に C H <sub>3</sub> C N 2 m l 中の 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 4 8 . 1 m g ( 0 . 0 9 8 ミリモル ) の溶液を添加し、得られた混合物を還流下に 3 時間激しく攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残存物を分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製し、無色の不定形固体の形状で純粋な 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を得た。

収量 2 6 m g ( 5 0 % ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 6 、クロロパターン。

( 記載の条件下で同時にメチルエステルが加水分解された )

## 【 0 2 9 4 】

## 実施例 9 5

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 2 5 0 . 0 m g ( 0 . 4 6 ミリモル ) から出発し、実施例 9 4 に従った操作法により 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。標題化合物を無色の結晶性物質の形状でその 1 塩酸塩として単離した。

収量 1 3 5 m g . M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 6 、クロロパターン。

## 【 0 2 9 5 】

## 実施例 9 6

a ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

b ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

( i ) 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1 . 6 2 g ( 5 . 5 2 ミリモル ) および 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 1 . 2 9 g ( 6 . 0 7 ミリモル ) から出発し、実施例 9 3 ( i v ) に従った操作法により、2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。

収量 1 . 6 2 g . M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 4 3 .

( i i ) a ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【 0 2 9 6 】

b ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 2 4 8 . 0 m g ( 0 . 7 2 ミリモル ) および 3 - ブロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 2 2 1 . 9 m g ( 0 . 7 9 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により、1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸および 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを加水分解し、分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両生成物を 0 . 1 M H C l - 溶液で処理し、次いで凍結乾燥することにより相当する塩酸塩を得た。

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾール - 4 - カルボン酸の収量：119 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 526、クロロパターン。

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸の収量：39 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 526、クロロパターン。

【0297】

実施例 97

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

10

2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1.40 g (4.09 mmol) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 1.02 g (4.09 mmol) から出発し、実施例 15 に従った操作法により 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。

収量 1.90 g。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 511、クロロパターン。

【0298】

20

実施例 98

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1.89 g (3.70 mmol) から出発し、実施例 16 に従った操作法により、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

30

収量 1.90 g。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 497、クロロパターン。

【0299】

実施例 99

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 589.0 mg (1.19 mmol) およびシクロプロピル - メタノール 1.92 ml (23.8 mmol) から出発し、実施例 69 に従った操作法により、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステルを製造した。

40

収量 362 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 551、クロロパターン。

【0300】

実施例 100

a) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - チエノ[3,4-d]イミダゾール - 6 - カルボン酸

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメ

50

チル] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ  
[ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸  
( i ) 2 - トリクロロメチル - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン  
酸メチルエステル

酢酸 50 ml 中の 3 , 4 - ジアミノ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 .  
00 g ( 11 . 6 ミリモル ) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチル  
エステル 2 . 06 ml ( 16 . 24 ミリモル ) を添加した。95 で 2 時間攪拌後、混合  
物を濃縮し、トルエン 100 ml で 2 回共蒸留した。残存物を真空下に乾燥し、茶色のゴ  
ム状物質を得た。

収量 4 . 2 g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 300、クロロパターン。

10

( i i ) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ  
[ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メ  
チルエステル 3 . 48 g ( 11 . 6 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4  
- イルアミン 2 塩酸塩 2 . 50 g ( 11 . 6 ミリモル ) から出発し、実施例 93 ( i v )  
に従った操作法により、2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル )  
- 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステルを製造した

。

収量 3 . 7 g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 351。

【 0301 】

20

( i i i ) a ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール -  
3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3  
H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸

b ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメ  
チル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ  
[ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 ,  
4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル 500 mg ( 1 . 40 ミリモル )  
および 3 - ブロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾー  
ル 397 . 4 mg ( 1 . 40 ミリモル ) から出発し、実施例 81 に従った操作法により、  
3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3  
, 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸および 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン -  
2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジ  
ン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン  
酸を製造した。得られたエステルを加水分解し、分取 RP - HPLC ( CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O  
勾配 + 0 . 05 % ギ酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとし  
て標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

30

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3  
, 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸の収量 : 113 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e  
= 534、クロロパターン。

40

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル  
] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3  
, 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸の収量 : 146 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e  
= 534、クロロパターン。

【 0302 】

実施例 101

a ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメ  
チル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエ

50



ノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸

b ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸

( i ) 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 203 . 7 m g ( 0 . 6 8 ミリモル ) および 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 158 . 7 m g ( 0 . 7 5 ミリモル ) から出発し、実施例 9 3 ( i v ) に従った操作法により、2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステルを製造した。収量 309 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 349。

#### 【 0 3 0 3 】

( i i ) a ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸

b ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル 236 . 0 m g ( 0 . 6 8 ミリモル ) および 3 - ブロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 188 . 7 m g ( 0 . 6 8 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により、3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸および 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを加水分解し、分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % 酢酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を N O E - 分光法により行った。

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸の収量 : 46 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 531、クロロパターン。

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸の収量 : 78 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 531、クロロパターン。

#### 【 0 3 0 4 】

##### 実施例 102

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 96 m g ( 0 . 18 ミリモル ) および 2 - アミノ - エタノール 11 . 0 μ l ( 0 . 18 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った

10

20

30

40

50

操作法により、3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] を製造した。白色の不定形固体の形状で、そのホルミエートとして標題化合物を得た。

収量 55 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 577、クロロパターン。

【 0305 】

実施例 103

a ) 3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸

10

b ) 3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル 500 mg ( 1.40 ミリモル ) および 2 - ブロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミド 356.0 mg ( 1.40 ミリモル ) から出発し、実施例 81 に従った操作法により、3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 および 3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを実施例 16 に従って BBr<sub>3</sub> で処理することにより加水分解し、分取 RP - HPLC ( CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % 酢酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

20

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸の収量 : 142 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 505、クロロパターン。

30

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸の収量 : 58 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 505、クロロパターン。

【 0306 】

実施例 104

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 - ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

40

3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 80 mg ( 0.158 ミリモル ) および塩酸ホモモルホリン 21.8 mg ( 0.158 ミリモル ) から出発し、実施例 22 に従った操作法により 3 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 6 ( [ 1 , 4 ] オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。

収量 70 mg。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 588、クロロパターン。

【 0307 】

実施例 105

50

3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

( i ) 2 - トリクロロメチル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

3 , 4 - ジアミノ - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル 5 0 0 m g ( 1 . 8 5 ミリモル ) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトイミド酸メチルエステル 3 2 8 . 0  $\mu$  l ( 2 . 5 9 ミリモル ) から実施例 1 0 0 ( i ) に従った操作法により 2 - トリクロロメチル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。

収量 7 3 5 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 9 7 、クロロパターン。

( i i ) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 7 3 5 . 0 m g ( 1 . 8 5 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 3 9 7 . 8 m g ( 1 . 8 5 ミリモル ) から出発し、実施例 9 3 ( i v ) に従った操作法により 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。収量 7 1 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 4 9 。

( i i i ) 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 6 8 . 0 m g ( 0 . 1 5 ミリモル ) および 3 - プロモメチル - 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 4 2 . 2 m g ( 0 . 1 5 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により 3 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % 酢酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を N O E - 分光法により行った。収量 1 9 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 6 4 6 、クロロパターン。

【 0 3 0 8 】

実施例 1 0 6

a ) 1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

b ) 3 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 2 4 0 m g ( 0 . 7 0 ミリモル ) および 5 - プロモメチル - 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール 2 0 1 . 3 m g ( 0 . 7 0 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により 1 - [ 3 - ( 5

10

20

30

40

50

- クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸および 3 - [3 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを加水分解し、分取 R P - H P L C (C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を N O E - 分光法により行った。

1 - [3 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量: 9 3 m g。M S (E S<sup>+</sup>): m / e = 5 2 6、クロロパターン。

10

3 - [3 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量は 6 0 m g である。M S (E S<sup>+</sup>): m / e = 5 2 6、クロロパターン。

#### 【0309】

##### 実施例 107

a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

20

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 2 0 0 m g (0 . 5 8 ミリモル) および 2 - ブロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール 1 8 1 . 8 m g (0 . 5 8 ミリモル) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸および 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを加水分解し、分取 R P - H P L C (C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を N O E - 分光法により行った。

30

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量は 1 8 m g である。M S (E S<sup>+</sup>): m / e = 5 4 3、クロロパターン。

40

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量は 6 m g である。M S (E S<sup>+</sup>): m / e = 5 4 3、クロロパターン。

#### 【0310】

##### 実施例 108

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

(i) 1 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2, 3 - ジニトロ - ベンゼン

50

2, 3 - ジニトロ - フェノール 1.50 g (8.15 ミリモル) をアセトン 75 ml に溶解した。続いて、 $K_2CO_3$  1.69 g (12.22 モル)、KI 135.3 mg (0.81 ミリモル) および 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン 0.93 ml (9.77 ミリモル) を添加した。反応混合物を 8 時間還流した。その後、さらに  $K_2CO_3$  1.69 g (12.22 モル)、KI 400 mg および 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン 0.93 ml (9.77 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 16 時間還流し、次に減圧下に濃縮した。残存物を酢酸エチルに溶解し、溶離剤として酢酸エチル / ヘプタン - 混合物を使用したシリカゲル上のフラッシュ - クロマトグラフィーにより精製し、橙色の結晶性物質として 1 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2, 3 - ジニトロ - ベンゼンを得た。収量 1.35 g。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 243。

10

(ii) 3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン  
1 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2, 3 - ジニトロ - ベンゼン 1.80 g (7.43 ミリモル) を MeOH 250 ml に溶解した。溶液を排気し、アルゴンで数回洗浄した。Pd / C (10%) 250 mg を添加し、再び混合物を排気し、アルゴンで数回洗浄した。最後に、アルゴンを水素 (水素で充填したバルーン) に置換し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を "セライト" 上に濾過し、濾過残存物を MeOH 100 ml で洗浄した。濾液を真空下に濃縮し、茶色油状物として純粋な 3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを得た。収量 1.33 g。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 183。

(iii) 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

20

3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン 1.33 g (7.30 ミリモル) を酢酸 35 ml に溶解した。2, 2, 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 1.25 ml (10.22 ミリモル) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残存物をトルエン 20 ml で 2 回共蒸留し、茶色固体として粗製の 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを得た。収量 2.25 g。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 309、クロロパターン。

#### 【0311】

(iv) 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

30

4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 1.91 g (6.18 ミリモル) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 1.46 g (6.79 ミリモル) から出発し、実施例 5 (ii) に従った操作法により 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを製造した。溶離剤として酢酸エチル / MeOH - 混合物を使用したシリカゲル上のフラッシュ - クロマトグラフィーにより最終精製を行った。収量 660 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 361。

(v) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

40

4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 650.0 mg (1.80 ミリモル) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 449.9 mg (1.80 ミリモル) から出発し、実施例 5 (iii) に従った操作法により 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを製造した。溶離剤として酢酸エチル / ヘプタン - 混合物を使用したシリカゲル上のフラッシュ - クロマトグラフィーにより精製し、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H -

50

ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドおよび 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 7 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドの 9 : 1 混合物を得た。これらの異性体をキラル固定相および溶媒としてヘプタン、エタノール、メタノールおよびジエチルアミンを使用した NP - HPLC により分離した。標題化合物をその酢酸塩に転換し、無色の不定形固体を得た。

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドの収量は 5 0 0 m g である。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 5 2 9、クロロパターン。

【 0 3 1 2 】

実施例 1 0 9

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

( i ) 1 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 , 3 - ジニトロ - ベンゼン 2 , 3 - ジニトロ - フェノール 5 0 0 m g ( 2 . 7 2 ミリモル ) および 1 - クロロ - 2 - エトキシ - エタン 0 . 7 2 m l ( 6 . 5 2 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i ) に従った操作法により 1 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 , 3 - ジニトロ - ベンゼンを製造した。収量 4 5 0 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 2 5 7。

( i i ) 3 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

1 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 , 3 - ジニトロ - ベンゼン 4 5 0 m g ( 1 . 7 6 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i i ) に従った操作法により、3 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを製造した。収量 3 4 5 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 1 9 7。

( i i i ) 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

3 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン 3 4 5 m g ( 1 . 7 6 ミリモル ) および 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸 0 . 3 0 m l ( 2 . 4 6 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i i i ) に従った操作法により、4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを製造した。収量 5 6 8 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 3 2 3、クロロパターン。

【 0 3 1 3 】

( i v ) 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 5 6 9 . 6 m g ( 1 . 7 6 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 4 5 4 . 4 m g ( 2 . 1 1 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i v ) に従った操作法により、4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。収量 5 4 0 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 3 7 5。

( v ) 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド 5 4 0 . 0 m g ( 1 . 4 4 ミリモル ) および 2 - ブロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミド 3 5 9 . 8 m g ( 1 . 4 4 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( v ) に従った操作法により、1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エ

10

20

30

40

50

トキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。標題化合物をその酢酸塩に転換し、無色の不定形物質を得た。

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - エトキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドの収量 : 2 0 1 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 4 3 、クロロパターン。

#### 【 0 3 1 4 】

#### 実施例 1 1 0

1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

( i ) t - ブチル - [ 2 - ( 2 , 3 - ジニトロ - フェノキシ ) - エトキシ ] - ジメチル - シラン

2 , 3 - ジニトロ - フェノール 5 0 0 m g ( 2 . 7 2 ミリモル ) および ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - t - ブチル - ジメチル - シラン 1 . 0 0 g ( 4 . 1 8 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i ) に従った操作法により、t - ブチル - [ 2 - ( 2 , 3 - ジニトロ - フェノキシ ) - エトキシ ] - ジメチル - シランを製造した。収量 6 1 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 4 3 。

( i i ) 3 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

t - ブチル - [ 2 - ( 2 , 3 - ジニトロ - フェノキシ ) - エトキシ ] - ジメチル - シラン 6 1 0 m g ( 1 . 7 8 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i i ) に従った操作法により、3 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを製造した。収量 5 0 3 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 2 8 3 。

( i i i ) 4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

3 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン 5 0 3 m g ( 1 . 7 8 ミリモル ) および 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 0 . 3 1 m l ( 2 . 4 9 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i i i ) に従った操作法により、4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを製造した。収量 6 8 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 0 9 、クロロパターン。

( i v ) 4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 6 8 0 . 0 m g ( 1 . 6 6 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 4 2 8 . 4 m g ( 1 . 9 9 ミリモル ) から出発し、実施例 1 0 8 ( i v ) に従った操作法により、4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。収量 6 7 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 4 6 1 。

#### 【 0 3 1 5 】

( v ) 4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 1 - [ ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - メチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

4 - [ 2 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド 6 7 0 . 0 m g ( 1 . 4 5 ミリモル ) および 2 - ブロモ - N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) - アセトアミド 362.8 mg (1.45 ミリモル) から出発し、実施例 108 (v) に従った操作法により、4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを製造した。溶離剤として酢酸エチルを使用したシリカゲル上のフラッシュ - クロマトグラフィーにより最終精製し、茶色油状物として標題化合物を得た。収量 350 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 629、クロロパターン。

(vi) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

10

4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 250 mg (0.40 ミリモル) を THF 15 ml に溶解した。THF 中の 1 M TBAF - 溶液 435  $\mu$ l および酢酸 26  $\mu$ l を添加した。得られた混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残存物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液で 1 回、水で 5 回洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、真空下に濃縮した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05% 酢酸) により最終精製し、無色の不定形物質の形状でそのホルミエートとして純粋な 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを得た。標題化合物をその酢酸塩に転換した。収量 132 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 515、クロロパターン。

20

【0316】

実施例 111

1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル

(i) (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

3 - フルオロ - 4 - ニトロ - 安息香酸 1.00 g (5.40 ミリモル) をベンゼン 55 ml に懸濁した。塩化チオニル 1 ml および DMF 7 滴を添加した。得られた混合物を 70 °C で 5 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残存物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40 ml に溶解した。続いて、トリエチルアミン 0.75 ml (5.40 ミリモル) およびピロリジン 0.45 ml (5.40 ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、続いて 0.1 N HCl - 溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液および塩水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、真空下に濃縮して橙色固体として粗製の (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンを得た。

30

収量 1.35 g。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 239。

(ii) (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

(3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン 515.0 mg (2.16 ミリモル) を MeOH 20 ml に溶解した。溶液を排気し、アルゴンで数回洗浄した。Pd/C (10%) 150 mg を添加し、再び混合物を排気し、アルゴンで数回洗浄した。最後にアルゴンを水素 (水素を充填したバルーン) で置換し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を "セライト" 上に濾過し、濾過残存物を MeOH 30 ml で洗浄した。濾液を真空下に濃縮し、無色の油状物として純粋な (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンを得た。

40

収量 448 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 209。

【0317】

(iii) 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル

50



(4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン 59.0 mg (0.28 ミリモル) を THF 6 ml および水 3 ml に溶解した。NaHCO<sub>3</sub> 238.0 mg (2.83 ミリモル) を添加した。最後に、2 - トリクロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 75.6 mg (0.26 ミリモル) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間激しく攪拌した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液および塩水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上に乾燥し、減圧下に濃縮した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により最終精製し、無色の不定形固体の形状で純粋な 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。収量 69 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 411。

10

(iv) 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 40.0 mg (0.10 ミリモル) および 2 - ブロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド 29.2 mg (0.12 ミリモル) から出発し、実施例 36 (ii) に従った操作法により、1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % ギ酸) により最終精製し、無色の不定形固体として純粋な 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。収量 13 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 579、クロロパターン。

20

【0318】

実施例 112

a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

30

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

(i) 4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸

US 3691166 中の Bolhofer 等により記載の通り 4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸を製造した。

(ii) 4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸 500 mg (2.50 ミリモル) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8 ml および MeOH 2 ml の混合物に溶解した。0 でヘキサン中の 2 M トリメチルシリルジアゾメタン - 溶液 1.3 ml を添加した。0 で 1 時間後、反応混合物を室温に戻した。翌日、さらにヘキサン中の 2 M トリメチルシリルジアゾメタン - 溶液 1.3 ml を添加した。室温で 3 時間攪拌後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.8 ml 中の酢酸 0.22 ml の溶液を滴加し、過剰のトリメチルシリルジアゾメタンを破壊した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残存物をヘプタンでディジェレート (digest) し、結晶性物質を濾過し、純粋な 4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルを得た。収量 496 mg。MS (ES<sup>+</sup>) : m / e = 211。

40

(iii) 3, 4 - ジアミノ - 5 - メチル - 安息香酸メチルエステル

4 - アミノ - 3 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 495.0 mg (2.36 ミリモル) から出発し、実施例 11 (i) に従った操作法により、3, 4 - ジアミノ - 5 - メチル - 安息香酸メチルエステルを製造した。収量 404 mg。MS (ES<sup>+</sup>) :

50

$m/e = 181$ 。

【0319】

(iv) 7 - メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

3, 4 - ジアミノ - 5 - メチル - 安息香酸メチルエステル 404.0 mg (2.20 ミリモル) および 2, 2, 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 0.39 ml (3.08 ミリモル) から出発し、実施例 5 (i) に従った操作法により、7 - メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを製造した。収量 86.9 mg。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 307$ 、クロロパターン。

(v) 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10

7 - メチル - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 685.0 mg (2.20 ミリモル) および 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 474.4 mg (2.20 ミリモル) から出発し、実施例 9 3 (iv) に従った操作法により、2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを製造した。収量 73.0 mg。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 357$ 。

【0320】

(vi) a) 1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 20

b) 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 200 mg (0.56 ミリモル) および メタンスルホン酸 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチルエステル 164.8 mg (0.56 ミリモル) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により、1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 および 3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを LiOH で処理することにより加水分解し、分取 RP - HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0.05 % 酢酸) により精製し、白色の不定形固体の形状でそれらのホルミエートとして標題化合物を得た。両異性体の構造の帰属を NOE - 分光法により行った。

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量は 7 mg である。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 540$ 、クロロパターン。 40

3 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 7 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸の収量は 11.1 mg である。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 540$ 、クロロパターン。

【0321】

実施例 113

1 - [5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - 5 - フルオロ - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 50

( i ) 2 , 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル

2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸エチルエステル 2 0 0 . 0 m g ( 0 . 8 8 ミリモル ) から出発し、実施例 1 1 ( i ) に従った操作法により、2 , 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - 安息香酸エチルエステルを製造した。収量 1 5 7 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 2 2 9 。

( i i ) 5 - フルオロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

2 , 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル 1 5 0 . 0 m g ( 0 . 7 6 ミリモル ) および 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 1 3 3 μ l ( 1 . 0 6 ミリモル ) から出発し、実施例 5 ( i ) に従った操作法により、5 - フルオロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを製造した。収量 2 8 0 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 2 5 、クロロパターン。

( i i i ) 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

5 - フルオロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 2 4 0 . 0 m g ( 0 . 7 4 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 1 5 8 . 6 m g ( 0 . 7 4 ミリモル ) から出発し、実施例 9 3 ( i v ) に従った操作法により、5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを製造した。収量 2 3 2 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 7 7 。

( i v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 2 3 0 m g ( 0 . 6 0 ミリモル ) およびメタンスルホン酸 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチルエステル 1 7 9 . 5 m g ( 0 . 6 0 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により、1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエステルを L i O H で処理することにより加水分解し、分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % 酢酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。

収量 8 7 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 5 4 6 、クロロパターン。

【 0 3 2 2 】

実施例 1 1 4

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

( i ) 2 - アミノ - 3 - ニトロ - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 安息香酸エチルエステル

N a H ( 油中の 6 0 % 懸濁液 ) 4 2 0 m g を T H F 5 m l 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノール 2 . 1 6 m l ( 2 9 . 8 ミリモル ) の溶液に添加した。ガス発生が終了した時点で、2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸エチルエステル 1 . 0 g ( 4 . 3 8 ミリモル ) を添加した。得られた混合物を 3 0 分間 0 で、さらに 3 0 分間室温で攪拌した。この混合物に 6 M H C l - 水溶液 2 m l を添加し、溶媒の大部分を減圧下に除去した。残存物を水 2 0 m l で混合し、得られた固体を収集し、水、次にヘキサンで洗浄した。得られた黄色の結晶性物質を 3 5 で減圧下に乾燥した。収量 1 . 2 2 g 。

( i i ) 2 , 3 - ジアミノ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 安息香酸エチルエステル

2 - アミノ - 3 - ニトロ - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 安息香酸エチルエステル 1 . 2 2 g ( 3 . 9 6 ミリモル ) から出発し、実施例 1 1 ( i ) に従った操作法により、2 , 3 - ジアミノ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 安息香酸エチルエステルを製造した。収量 1 . 0 7 g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 2 7 9。

( i i i ) 2 - トリクロロメチル - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

2 , 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル 2 0 0 . 0 m g ( 0 . 7 2 ミリモル ) および 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸メチルエステル 1 2 8 μ l ( 1 . 0 1 ミリモル ) から出発し、実施例 5 ( i ) に従った操作法により、2 - トリクロロメチル - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを製造した。収量 3 4 0 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 4 0 5、クロロパターン。

#### 【 0 3 2 3 】

( i v ) 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

2 - トリクロロメチル - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 2 9 0 . 0 m g ( 0 . 7 2 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 1 5 3 . 8 m g ( 0 . 7 2 ミリモル ) から出発し、実施例 9 3 ( i v ) に従った操作法により、2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを製造した。収量 2 9 9 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 4 5 7。

( v ) 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 2 9 9 . 0 m g ( 0 . 6 6 ミリモル ) およびメタンスルホン酸 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチルエステル 1 9 2 . 4 m g ( 0 . 6 6 ミリモル ) から出発し、実施例 8 1 に従った操作法により、1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。得られたエチルエステルを MeOH 中の LiOH で処理することにより加水分解し、分取 RP - HPLC ( CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 勾配 + 0 . 0 5 % 酢酸 ) により精製し、白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。収量 9 0 m g。MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / e = 6 2 6、クロロパターン。

#### 【 0 3 2 4 】

#### 実施例 1 1 5

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 5 0 . 0 m g ( 0 . 0 8 ミリモル ) およびアゼチジン - 3 - オール 8 . 7 m g ( 0 . 1 2 ミリモル ) から出発し、実施例 2 2 に従った操作法により、1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン

10

20

30

40

50

- 1 - カルボニル) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミドを製造した。白色の不定形固体の形状でそのホルミエートとして標題化合物を得た。収量 18 mg。MS ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 681、クロロパターン。

【 0325 】

実施例 116

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

10

【 0326 】

実施例 117

7 - クロロ - 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0327 】

実施例 118

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 7 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

20

【 0328 】

実施例 119

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0329 】

実施例 120

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

30

【 0330 】

実施例 121

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

40

【 0331 】

実施例 122

7 - クロロ - 1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0332 】

実施例 123

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 7 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

50

ル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0333】

実施例 124

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0334】

実施例 125

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0335】

実施例 126

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0336】

実施例 127

7 - クロロ - 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0337】

実施例 128

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0338】

実施例 129

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 7 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0339】

実施例 130

1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【0340】

実施例 131

7 - クロロ - 1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 4 1 】

## 実施例 1 3 2

1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 2 】

## 実施例 1 3 3

1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 7 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

10

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 3 】

## 実施例 1 3 4

1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 4 】

## 実施例 1 3 5

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

20

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 5 】

## 実施例 1 3 6

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

30

## 【 0 3 4 6 】

## 実施例 1 3 7

7 - クロロ - 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 7 】

## 実施例 1 3 8

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

40

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 8 】

## 実施例 1 3 9

1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 4 9 】

## 実施例 1 4 0

50

7 - クロロ - 1 - [ 3 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0 3 5 0 】

実施例 1 4 1

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

10

【 0 3 5 1 】

実施例 1 4 2

7 - クロロ - 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0 3 5 2 】

実施例 1 4 3

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

20

【 0 3 5 3 】

実施例 1 4 4

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0 3 5 4 】

実施例 1 4 5

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

30

【 0 3 5 5 】

実施例 1 4 6

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - アミド 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

40

【 0 3 5 6 】

実施例 1 4 7

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

50



## 【 0 3 5 7 】

## 実施例 1 4 8

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 5 8 】

## 実施例 1 4 9

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ] 4 - ( メチル - プロピル - アミド )

10

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 5 9 】

## 実施例 1 5 0

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

20

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 6 0 】

## 実施例 1 5 1

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 6 1 】

## 実施例 1 5 2

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 2 - [ ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ]

30

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 6 2 】

## 実施例 1 5 3

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルメチル ] - 5 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

40

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 6 3 】

## 実施例 1 5 4

1 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

## 【 0 3 6 4 】

## 実施例 1 5 5

50

1 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

【 0 3 6 5 】

実施例 1 5 6

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド

上記の方法を適用することにより標題化合物を製造できる。

10

【 0 3 6 6 】

実施例 1 5 7

5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸ベンジルアミド

テトラヒドロフラン ( T H F ) 2 m l 中の 5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 1 2 0 . 0 m g ( 0 . 4 5 ミリモル ) の溶液を T H F 8 m l および水 4 m l 中のベンジルアミン 5 3 . 5 μ l ( 0 . 4 9 ミリモル ) および N a H C O <sub>3</sub> 3 7 3 . 8 m g ( 4 . 4 5 ミリモル、 1 0 当量 ) の混合物にゆっくり添加した。反応混合物を室温 ( 2 0 ~ 2 5 、以下 R T と称す ) で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。分取 R P - H P L C ( C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 勾配 + 0 . 0 5 % ギ酸 ) により精製した後、白色の不定形固体として純粋な 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸ベンジルアミドが得られた。

20

収量 8 4 m g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 2 8 6 、クロロパターン。

【 0 3 6 7 】

実施例 1 5 8

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

T H F 4 0 m l 中の 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 3 . 9 9 g ( 1 3 . 6 ミリモル ) の溶液を T H F 2 0 0 m l および水 1 2 0 m l 中の 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 2 . 9 g ( 1 3 . 6 ミリモル ) および N a H C O <sub>3</sub> 1 3 . 7 g ( 0 . 1 6 3 モル、 1 2 当量 ) の混合物にゆっくり添加した。反応混合物を R T で 2 時間攪拌した。T H F を留去した。得られた水性懸濁液を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 2 0 0 m l で希釈し、水 1 5 0 m l で 2 回抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、得られた残存物を溶離剤として酢酸エチル / メタノール - ( 4 : 1 ) - 混合物を使用したシリカゲル上のフラッシュ - クロマトグラフィーにより精製した。明茶色の結晶性物質として標題化合物を得た。

30

収量 3 . 2 0 g 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 4 5 。

【 0 3 6 8 】

実施例 1 5 9

2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

40

T H F 1 3 0 0 m l および水 3 7 0 m l 中の 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 7 . 5 3 g ( 3 5 . 3 ミリモル ) および N a H C O <sub>3</sub> 3 2 . 3 9 g ( 0 . 3 8 6 モル ) の混合物に、T H F 3 6 0 m l 中の 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 1 . 7 9 g ( 3 2 . 1 ミリモル ) の溶液を添加した。反応混合物を R T で 2 時間激しく攪拌した。T H F を蒸発させた。沈殿物を濾過し、超音波条件下に飽和 N a H C O <sub>3</sub> - 溶液約 3 0 0 m l で 2 回処理した。濾過後、得られた固体を水 1 5 0 m l で 2 回洗浄し、4 5 で減圧下に乾燥し、明茶色の結晶性物質の形状で純粋な 2 - ( 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを得た。

収量 9 . 9 g ( 9 0 % ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / e = 3 4 3 。

50

## 【0369】

## 実施例160

5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸ジイソプロピルアミド

THF 20 ml 中の 5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 500.0 mg (1.85 mmol) の溶液を THF 70 ml および水 20 ml 中のジイソプロピル - アミン 286  $\mu$ l (2.04 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> 1.55 g (18.5 mmol、10 当量) の混合物にゆっくり添加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させた。形成した結晶性物質を濾過し、超音波条件下に飽和 NaHCO<sub>3</sub> - 溶液約 50 ml で 1 回処理した。結晶性残存物を再び濾過し、水 20 ml で 2 回洗淨した。35 °C で減圧下に乾燥し、明茶色の結晶性固体の形状で純粋な 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸ジイソプロピルアミドを得た。

収量 321 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 280、クロロパターン。

## 【0370】

## 実施例161

(5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 120.0 mg (0.45 mmol) およびモルホリン 42.6  $\mu$ l (0.49 mmol) から出発し、実施例 157 に従った操作法により、(5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンを製造した。無色の不定形固体として標題化合物を単離した。収量 95 mg (80%)。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 266、クロロパターン。

## 【0371】

## 実施例162

5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アミド

5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 120.0 mg (0.45 mmol) および 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルアミン 58.9  $\mu$ l (0.49 mmol) から出発し、実施例 157 に従った操作法により、5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アミドを製造した。無色の不定形固体として標題化合物を単離した。収量 89 mg。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 294、クロロパターン。

## 【0372】

## 実施例163

5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - シアノ - フェニル) - アミド

5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 500.0 mg (1.85 mmol) および 4 - アミノ - ベンゾニトリル 229.8 mg (1.95 mmol) から出発し、実施例 160 に従った操作法により、5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - シアノ - フェニル) - アミドを製造した。明茶色の結晶性固体として標題化合物を単離した。収量 475 mg (86%)。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 297、クロロパターン。

## 【0373】

## 実施例164

2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 1.32 g (4.49 mmol) および 4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン 950.0 mg (4.94 mmol) から出発し、実施例 160 に従った操作法により、2 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。明茶色の結晶性固体

として標題化合物を単離した。収量 1 . 4 4 g ( 8 1 % ) 。  $MS(E S^+): m/e = 395$ 。

【 0 3 7 4 】

実施例 1 6 5

2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾ - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

( 4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン 5 9 . 0 m g ( 0 . 2 8 ミリモル ) を T H F 6 m l および水 3 m l に溶解した。  $NaHCO_3$  2 3 8 . 0 m g ( 2 . 8 3 ミリモル ) を添加した。最後に、 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル 7 5 . 6 m g ( 0 . 2 6 ミリモル ) を添加し、得られた混合物を R T で 3 時間激しく攪拌した。混合物を  $CH_2Cl_2$  2 5 m l で希釈し、飽和  $NaHCO_3$  - 溶液および塩水で洗浄した。有機層を無水  $MgSO_4$  上に乾燥し、減圧下に濃縮した。分取 R P - H P L C (  $CH_3CN/H_2O$  勾配 + 0 . 0 5 % 酢酸 ) により精製後、無色の不定形固体の形状で純粋な 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - フェニルカルバモイル ] - 1 H - ベンゾ - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。収量 6 9 m g ( 6 5 % ) 。  $MS(E S^+): m/e = 411$ 。

【 0 3 7 5 】

実施例 1 6 6

5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸イソキノリン - 4 - イルアミド

5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 1 0 0 . 0 m g ( 0 . 3 7 ミリモル ) およびイソキノリン - 4 - イルアミン 5 6 . 1 m g ( 0 . 3 9 ミリモル ) から出発し、実施例 1 6 0 に従った操作法により、 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸イソキノリン - 4 - イルアミドを製造した。明茶色の結晶性固体として標題化合物を単離した。収量 1 1 3 m g ( 9 4 % ) 。  $MS(E S^+): m/e = 323$ 、クロロパターン。

【 0 3 7 6 】

実施例 1 6 7

2 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

5 - クロロ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 2 0 0 . 0 m g ( 0 . 7 4 ミリモル ) および 2 - アミノ - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 1 5 2 . 6 m g ( 0 . 7 8 ミリモル ) から出発し、実施例 1 6 0 に従った操作法により、 2 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルを製造した。黄色の結晶性固体として標題化合物を単離した。収量 2 1 8 m g ( 7 9 % ) 。

【 0 3 7 7 】

実施例 1 6 8

2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

2 - トリクロロメチル - 3 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル 1 . 7 4 g ( 5 . 8 0 ミリモル ) および 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン 2 塩酸塩 1 . 2 5 g ( 5 . 8 0 ミリモル ) から出発し、実施例 1 5 8 に従った操作法により、 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルカルバモイル ) - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを製造した。明茶色の結晶性固体として標題化合物を単離した。収量 1 . 7 5 g ( 8 6 % ) 。  $MS(E S^+): m/e = 351$ 。

【 0 3 7 8 】

実施例 1 6 9

1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル

]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミン2塩酸塩21.0mg(0.098ミリモル)を $\text{CH}_3\text{CN}$ 3mlおよび水3mlに溶解した。 $\text{NaHCO}_3$ 82.3mg(0.98ミリモル、10当量)を添加した。次に、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 2ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-トリクロロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル48.1mg(0.098ミリモル)の溶液を添加し、得られた混合物を還流下に3時間激しく攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残存物を分取RP-HPLC( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配+0.05%ギ酸)により精製し、無色の不定形固体の形状で純粋な1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸を得た(この条件下でメチルエステルは同時に加水分解された)。

収量26mg(50%)。MS(ES<sup>+</sup>):m/e=526、クロロパターン。

【0379】

#### 薬理学的試験

式Iの化合物が第Xa因子または第VIIa因子またはトロンビン、プラスミンまたはトリプシンのような他の酵素を阻害する能力は、50%酵素活性を阻害する式Iの化合物の濃度、即ち、阻害定数 $K_i$ に関連するIC50値を測定することにより評価できる。精製された酵素を発色試験において使用した。基質の加水分解の速度を50%低下させる阻害剤の濃度は、加水分解の相対速度(非阻害対照と比較)vs式Iの化合物の濃度の対数をプロットした後に直線回帰により求めた。阻害定数 $K_i$ を計算するために、IC50値は下記式:

$$K_i = IC_{50} / \{ 1 + (\text{基質濃度} / K_m) \}$$

[式中、 $K_m$ はミカエリスメンテンの定数(Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22(1973)3099-3108; I.H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; 参照により本明細書に組み込まれる)]を用いて基質との競合について補正した。

【0380】

#### a) 第Xa因子試験

第Xa因子活性の阻害を測定するための試験においては、TBS-PEG緩衝液(50mM Tris-HCl、pH7.8、200mM NaCl, 0.05%(w/v)PEG-8000、0.02%(w/v) $\text{NaN}_3$ )を使用した。IC50は適切なCostarハーフエリアマイクロプレートのウェル中、TBS-PEG中のヒト第Xa因子(Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana)25 $\mu$ l; TBS-PEG中の10%(v/v)DMSO40 $\mu$ l(非阻害対照)またはTBS-PEG中の10%(v/v)DMSO中に希釈した種々の濃度の被験化合物; およびTBS-PEG中の基質S-2765(N( )-ベンジロキシカルボニル-D-Arg-Gly-L-Arg-p-ニトロアニリド; Kabi Pharma, Inc.; Franklin, Ohio)を組合せることにより測定した。試験は式Iの化合物+酵素を10分間予備インキュベートすることにより行った。次に終容量100 $\mu$ lとなるように基質を添加することにより試験を開始した。発色性基質加水分解の初期速度は、経時変化の直線部分(痛重量%は基質添加後1.5分)の間25でBio-tek Instrumentsのカイネティックプレートリーダー(CeresUV900Hdi)を用いて405nmの吸光度の変化から求めた。酵素濃度は0.5nMであり、基質濃度は140 $\mu$ Mであった。

【0381】

#### b) 第VIIa因子試験

第VIIa因子/組織因子活性に対する阻害活性を本質的に以前に記載された通り発色

10

20

30

40

50

試験を用いて測定した（参照により本明細書に組み込まれる J . A . O s t r e m e t a l . , B i o c h e m i s t r y 37 ( 1998 ) 1053 - 1059）。動態試験はカインティックプレートリーダー（M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a m a x 250）を用いてハーフエリアマイクロプレート（C o s t a r C o r p . , C a m b r i d g e , M a s s a c h u s e t t s）中25で実施した。典型的な試験では10% DMSO / TBS - PEG緩衝液（50 mM T r i s、15 mM N a C l、5 mM C a C l<sub>2</sub>、0.05% PEG 8000、pH 8.15）中の阻害剤希釈物40  $\mu$ lと混合したヒト第VIIa因子およびTF（それぞれ終濃度5 nMおよび10 nM）25  $\mu$ lを用いた。15分間の予備インキュベーション時間の後、発色基質S - 2288（D - I l e - P r o - A r g - p - ニトロアニリド、P h a r m a c i a H e p a r I n c . , 500  $\mu$ M終濃度）35  $\mu$ lを添加することにより試験を開始した。結果（第Xa因子の阻害に関する阻害定数K<sub>i</sub>（F X a））を表1に示す。

【0382】

【表 1】

表 1:

実施例	Ki(FXa) [ $\mu$ M]	実施例	Ki(FXa) [ $\mu$ M]	実施例	Ki(FXa) [ $\mu$ M]
1	0,0007	29b	0,0115	68 a)	0,070
2	0,0031	30	0,0090	68 b)	0,226
3	0,0014	31	0,0155	69	0,015
4	0,0592	32	0,0105	70	0,015
5a	0,0025	33	0,0125	71	0,007
5b	0,1750	34	0,0195	72	0,0125
6	0,0030	35	0,041	73	0,019
7	0,0165	36	0,0315	74	0,0105
9	0,0940	37	0,012	75	0,0026
10	1,357	39	0,047	76	0,0085
11a	0,004	40	0,020	77	0,0525
11b	0,001	41	0,006	78	0,0035
12	0,0030	42	0,462	79	0,001
13	0,2990	43	0,840	80	0,007
14	2,3900	44	0,028	81 a)	0,558
15	0,0115	45	0,210	82 a)	0,064
16	0,0110	48	0,002	91	0,021
17a	0,0195	49	0,015	92	0,0225
17b	0,3710	50	0,141	94	0,0245
18	0,0225	51	0,510	96 a)	0,0305
19	0,0235	52	0,014	100 a)	0,005
20	0,0085	53	0,040	102	0,0025
21	0,0310	54	0,031	103 a)	0,022
22	0,0007	55	1.30 $\mu$ M	103 b)	0,088.5
23	0,0080	57	0,585	104	0,020
24	0,0260	60	0,035	105	0,054.5

【表 2】

(表 1 続き)

25	0,0650	61	0,867	106 a)	0,022
26	0,0185	62	0,019	106 b)	0,188
27	0,0125	63	0,687	108	0,0065
28	0,0480	64	0,002	109	0,0035
29a	0,0255	65	0,121	110	0,004
		66	0,003	112 a)	0,0008



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 473/08	(2006.01)	C 0 7 D 473/08	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	
C 0 7 D 235/24	(2006.01)	C 0 7 D 235/24	
C 0 7 D 235/30	(2006.01)	C 0 7 D 235/30	A
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
		A 6 1 P 11/00	

- (72)発明者 マルク・ナザレ  
ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン・フェリックス・ラーンシュタイン・シュトラッセ 4 b
- (72)発明者 ミヒャエル・ヴァーグナー  
ドイツ連邦共和国 6 4 6 6 5 アルスパッハ・アルテベルクシュトラッセ 4 2 a
- (72)発明者 フォルクマール・ヴェーナー  
ドイツ連邦共和国 9 7 6 5 7 ザントベルク・リンデンシュトラッセ 1
- (72)発明者 ハンス・マター  
ドイツ連邦共和国 6 3 5 0 5 ランゲンゼルボルト・フェルトベルクリング 3 7
- (72)発明者 マティーアス・ウーアマン  
ドイツ連邦共和国 6 5 7 6 0 エシュボルン・イム・ジルヴァナー 4 b
- (72)発明者 クルト・リッター  
ドイツ連邦共和国 6 0 5 9 4 フランクフルト・アム・マイン・グツコウシュトラッセ 2

審査官 富永 保

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 1 4 6 8 7 1 ( J P , A )

特開平 0 9 - 1 2 4 6 0 9 ( J P , A )

特開平 1 0 - 1 8 2 4 5 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)