

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5378532号
(P5378532)

(45) 発行日 平成25年12月25日 (2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年10月4日 (2013.10.4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12 C S P

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178

請求項の数 18 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-535094 (P2011-535094)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月3日 (2009.11.3)
 (65) 公表番号 特表2012-508211 (P2012-508211A)
 (43) 公表日 平成24年4月5日 (2012.4.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/064497
 (87) 国際公開番号 W02010/052199
 (87) 国際公開日 平成22年5月14日 (2010.5.14)
 審査請求日 平成23年7月7日 (2011.7.7)
 (31) 優先権主張番号 08168719.6
 (32) 優先日 平成20年11月10日 (2008.11.10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 バウマン, カールハインツ
 ドイツ国、79588 エフリンゲン-キ
 ルヒェン、アルテ・ラントシュトラッセ
 17

最終頁に続く

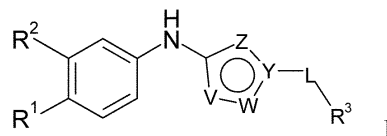
(54) 【発明の名称】 複素環 γ-セクレターゼモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置用医薬の製造のための、式 (I) :

【化 1 3 6】

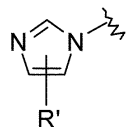


10

[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 3 7】



20

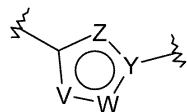
で示される基であり；

R' は、 C_{1-7} アルキルであり；

R^2 は、水素、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

下記式：

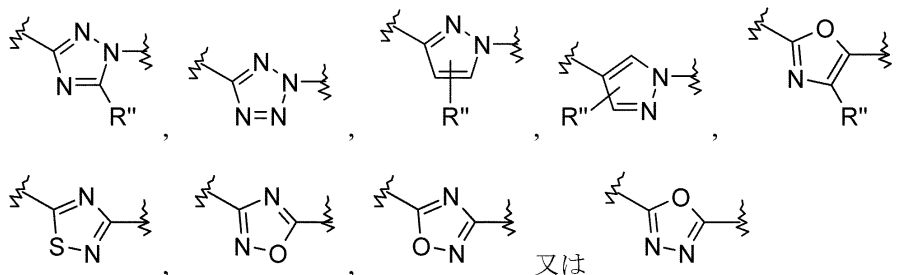
【化 1 3 8】



10

で示される基は、下記式：

【化 1 3 9】



20

から選択される、5員ヘテロアリール基であり；

R'' は、水素、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

L は、結合、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-C(O)NR^4CH_2-$ 、又は $-C(O)-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C_{1-7} アルキルである）；

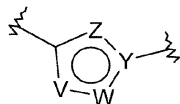
R^3 は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C_{1-7} アルコキシであるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

30

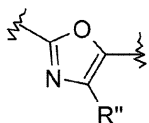
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物（ただし、基：

【化 1 7 1】



が、基：

【化 1 7 2】



40

であるとき、 L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ である）又は薬学的に活性な酸付加塩の使用。

【請求項 2】

化合物が、下記：

50

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(4-シアノベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(5-ベンジル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(1-フェニルエチル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[5-(2, 6-ジクロロベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(1-ベンジル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[1-(4-メチルベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-(3-ベンジル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[3-シアノ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-[4-ピリジン-4-イルフェニル]-アミン

[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-

10

20

30

40

50

4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[1- (4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[1- (3-クロロ-ベンジル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

5-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2- (3, 4, 5-トリフルオロ-ベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1- (3, 4, 5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-アミン

10

2-[5-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2- (3, 4, 5-トリフルオロ-ベンジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-プロパン-2-オール

[1- (4-クロロ-ベンジル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1- (4-メチル-ベンジル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-アミン

[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1- (3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-アミン

20

[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1- (1-フェニル-エチル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-アミン

5-[1- (2, 4-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5- (1-フェニル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ)-ベンゾニトリル

2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1- (2-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

30

5-[1- (4-クロロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1- (2-クロロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル又は

[1- (2, 4-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

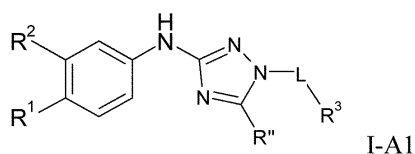
である、請求項1に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項3】

請求項1に記載の式(I)に包含される、式(I-A1)：

40

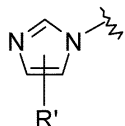
【化142】



[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 4 3】



で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

10

R³ は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C（O）O—R⁴ であり；L は、—（C R⁴₂）_n—、—C（O）NR⁴—又は—C（O）NR⁴CH₂—であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₇ アルキルである）；R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C（O）O—R⁴ であり；

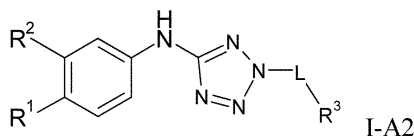
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 4】

20

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A2)：

【化 1 4 6】

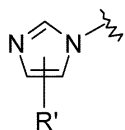


[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 4 7】

30



で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；L は、—（C R⁴₂）_n—、—C（O）NR⁴—又は—C（O）NR⁴CH₂—であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₇ アルキルである）；

40

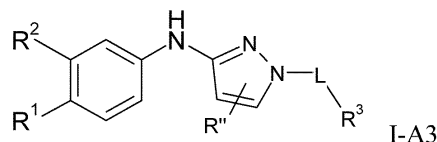
R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C（O）O—R⁴ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A3)：

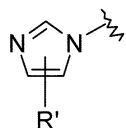
【化 1 4 8】



[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 4 9】



10

で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；R'' は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C(O)O-R⁴ であり；L は、-(C(R⁴)₂)_n、-C(O)NR⁴- 又は -C(O)NR⁴CH₂- であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C₁₋₇ アルキルである）；R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

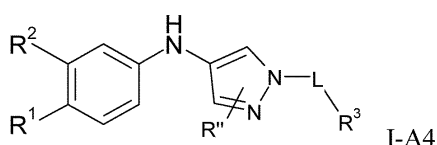
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A4)：

30

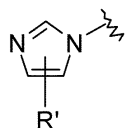
【化 1 5 0】



[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 5 1】



40

で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；R'' は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより

50

置換されている)であるか、又はC(O)O-R⁴であり；

Lは、-(CR⁴₂)_n-, -C(O)NR⁴-又は-C(O)NR⁴CH₂-であり
(R⁴は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₇アルキルである)；

R³は、場合により1個以上のR'''によって置換されているフェニルであり；

R'''は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキル(ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている)であるか、又はC₁₋₇アルコキシであるか、又はC(O)O-R⁴であり；

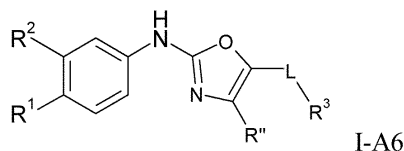
nは、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項7】

請求項1に記載の式(I)に包含される、式(I-A6)：

10

【化154】

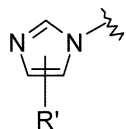


[式中、

R¹は、下記式：

【化155】

20



で示され；

R'は、C₁₋₇アルキルであり；

R²は、水素、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

R''は、水素、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキル(ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている)であるか、又はC(O)O-R⁴であり；

30

Lは、-(CR⁴₂)_n-, -C(O)NR⁴-又は-C(O)NR⁴CH₂-であり
(R⁴は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₇アルキルである)；

R³は、場合により1個以上のR'''によって置換されているフェニルであり；

R'''は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキル(ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている)であるか、又はC₁₋₇アルコキシであるか、又はC(O)O-R⁴であり；

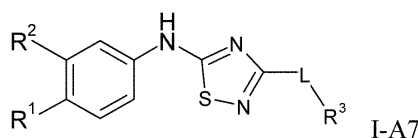
nは、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項8】

請求項1に記載の式(I)に包含される、式(I-A7)：

40

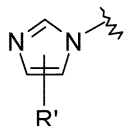
【化156】



[式中、

R¹は、下記式：

【化 1 5 7】



で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

10

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり (R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C₁₋₇ アルキルである)；R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル (ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている) であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

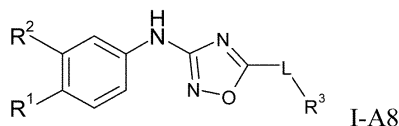
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A8)：

【化 1 5 8】

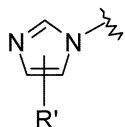
20



[式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 5 9】



30

で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり (R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C₁₋₇ アルキルである)；R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；

40

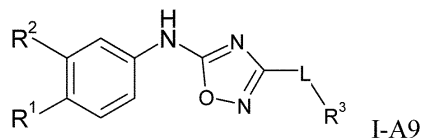
R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル (ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている) であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A9)：

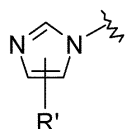
【化 1 6 0】



〔式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 6 1】



10

で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり
(R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C₁₋₇ アルキルである)；

20

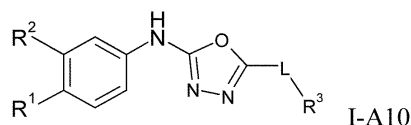
R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

n は、1、2 又は 3 である〕で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の式 (I) に包含される、式 (I-A10)：

【化 1 6 2】

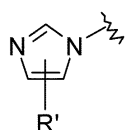


30

〔式中、

R¹ は、下記式：

【化 1 6 3】



40

で示され；

R' は、C₁₋₇ アルキルであり；R² は、水素、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり
(R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は C₁₋₇ アルキルである)；R³ は、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C₁₋₇ アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

50

O) O-R⁴ であり；

nは、1、2又は3である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【請求項12】

R' が、メチルであり、Lが、-C(R⁴)₂-であり、そしてR³が、場合によりR''によって置換されているフェニルである、請求項3に記載の式(I-A1)で示される化合物。

【請求項13】

化合物が、下記：

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

10

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(4-シアノベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(5-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

20

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(1-フェニルエチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[5-(2,6-ジクロロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(1-ベンジル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

30

5-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-[1-(4-メチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

5-(3-ベンジル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

40

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[3-シアノ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

50

5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

1-(3-クロロ-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-[4-ピリジン-4-イル-フェニル]-アミン

[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[1-(4-クロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[1-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン 10

[1-(3-クロロ-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

5-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン

2-[5-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-プロパン-2-オール 20

[1-(4-クロロ-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(4-メチル-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン

[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン又は

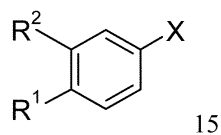
[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(1-フェニル-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン 30
である、請求項3～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

請求項3～13に記載の化合物の製造方法であって、

a) 式(15)：

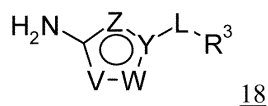
【化165】



40

で示される化合物を式(18)：

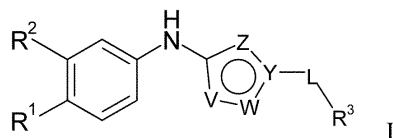
【化166】



で示される化合物と反応させることにより、式(I)：

50

【化 1 6 7】



〔式中、Xは、ハロゲンであり、それ以外の基は、上記と同義である〕で示される化合物を得ること、そして

必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む方法。

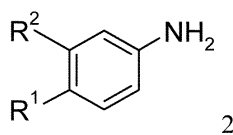
10

【請求項 1 5】

請求項 3 ～ 1 3 に記載の化合物の製造方法であって、

a) 式 (2) :

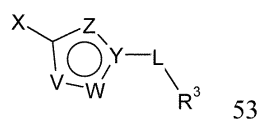
【化 1 6 8】



で示される化合物を式 (53) :

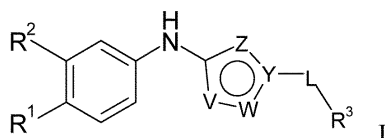
20

【化 1 6 9】



で示される化合物と反応させることにより、式 (I) :

【化 1 7 0】



30

〔式中、Xは、ハロゲンであり、それ以外の基は、上記と同義である〕で示される化合物を得ること、そして

必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む方法。

【請求項 1 6】

請求項 3 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の 1 種以上の化合物及び薬学的に許容しうる賦形剤を含有する、医薬。

40

【請求項 1 7】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置のための、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 8】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置用医薬の製造のための、請求項 3 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

50

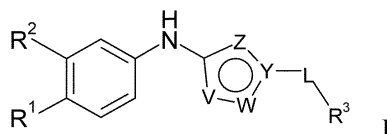
【技術分野】

【0001】

本発明は、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-D）、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置用医薬の製造のための、式（I）：

【0002】

【化1】



10

〔式中、

R^1 は、場合により 1 個又は 2 個の R' によって置換されている、5 員又は 6 員ヘテロアリール基であり；

R' は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

Z は、N、C、O 又は S であり；

V は、N、C (R'')、O 又は S であり；

20

W は、N、C (R'')、O 又は S であり；

Y は、N 又は C であるが、ただし、

Z、V 又は W のうち 1 個だけが、O 又は S であってよく；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C (O) O- R^4 であり；

L は、結合、- (C R^4_2)_n -, -C (O) N R^4 -, -C (O) N R^4 CH₂ -, 又は -C (O) - であり (R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである)；

R^3 は、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシにより置換されている低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

30

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は C (O) O- R^4 であり；

n は、1、2 又は 3 である〕で示される化合物又は薬学的に活性な酸付加塩の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

R^1 がオキサゾール基であり、L が結合であり、そして R^3 がフェニルである、式（I）の幾つかの化合物は、Bioorg. Med. Lett. 12, 2002, 3125-3228 に記載されているが、この化合物は IMPDH 阻害薬である。

40

【0004】

更には、式（I）からの既知化合物は、Het 基がアミノにより置換されており、そして連結基 L が -C (O) - である更に別の化合物である。これらの化合物は、WO 2005/063022 に記載されており、この化合物は、植物成長調節に有用である。WO 2002/057240 は、腫瘍増殖に対するキナーゼ阻害薬として使用するための化合物を記載しているが、ここで、連結基 L は、-C (O) - である。

【0005】

今や式（I）の本化合物が、アミロイド- β のモジュレーターであることが見い出され、よってこれらは、脳内の β -アミロイドの沈着に関連する疾患、特にアルツハイマー病

50

、並びに脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-D）、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症及びダウン症候群のような他の疾患の治療又は予防に有用であろう。

【0006】

アルツハイマー病（AD）は、高齢期に見られる認知症の最大の原因である。病理学的には、ADは、脳内の細胞外プラークにおけるアミロイドの沈着及び細胞内神経原線維変化を特徴とする。このアミロイド斑は、主として一連のタンパク質分解的切断工程によりβ-アミロイド前駆体タンパク質（APP）から生じるアミロイドペプチド（Aβペプチド）からなる。幾つかの形態のAPPが同定されているが、最も豊富なものは、695、751及び770アミノ酸長のタンパク質である。これらは、全て選択的スプライシングにより単一の遺伝子から生じる。Aβペプチドは、APPの同じドメインに由来する。

10

【0007】

Aβペプチドは、β-及びγ-セクレターゼと称される2つのタンパク質分解酵素の連続作用によりAPPから産生される。β-セクレターゼは、先ずAPPの膜貫通ドメイン（TM）のすぐ外側の細胞外ドメインで切断することにより、TM-及び細胞質ドメインを含有するAPPのC末端断片（CTFβ）を産生する。CTFβは、γ-セクレターゼの基質であり、そしてこのγ-セクレターゼは、TM内の幾つかの隣接位置で切断することにより、Aβペプチド及び細胞質断片を産生する。γ-セクレターゼが介在する種々のタンパク質分解的切断によって、様々な鎖長のAβペプチド、例えば、Aβ38、Aβ40及びAβ42が生じる。後者は、神経毒性凝集体を形成するその強い傾向のため、病原性の高いアミロイドペプチドと見なされる。

20

【0008】

β-セクレターゼは、典型的なアスパルチルプロテアーゼである。γ-セクレターゼは、幾つかのタンパク質よりなるタンパク質分解活性であり、その正確な組成は完全には理解されていない。しかし、プレセニリン類は、この活性の必須成分であり、TM内でその基質を切断し、かつ自体がポリトピックな膜タンパク質である、新しい群の非典型的なアスパルチルプロテアーゼを代表することができる。γ-セクレターゼの他の必須成分は、ニカストリン（nicastrin）並びにaph1及びpen-2遺伝子の産物であろう。γ-セクレターゼの証明済みの基質は、APP及びNotch受容体ファミリーのタンパク質であるが、γ-セクレターゼは、低基質特異性を示すため、APP及びNotchと関係のない更に別の膜タンパク質を切断しうる。

30

【0009】

γ-セクレターゼ活性は、Aβペプチドの産生に不可欠である。このことは、遺伝学的手段、即ち、プレセニリン遺伝子の破壊と、低分子量阻害化合物との両方により証明されている。ADのアミロイド仮説によれば、Aβの産生及び沈着は、本疾患の第一原因であるため、γ-セクレターゼの選択的及び強力な阻害薬は、ADの予防及び治療に有用であろうと考えられている。

【0010】

代わりの処置様式は、Aβ42産生の選択的減少をもたらすγ-セクレターゼ活性の調節である。この結果、Aβ38、Aβ37などの、より短いAβアイソホームが増加するであろうが、これにより凝集及びプラーク形成の可能性が減少し、よって神経毒性が低下する。γ-セクレターゼ活性の調節に及ぼすこの効果を示す化合物は、ある種の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）及び関連類似体を包含する（Weggen et al. Nature, 414 (2001) 212-16）。

40

【0011】

よって、本発明の化合物は、脳内のβ-アミロイドの沈着に関連する疾患、特にアルツハイマー病、並びに脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-D）、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症及びダウン症候群のような他の疾患の治療又は予防に有用であろう。

【0012】

50

多数の文献が γ -セクレターゼの調節に関する現在の知見を報告しており、例えば、以下の刊行物がある：

- Morihara et al, J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12
 Jantzen et al, J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54
 Takahashi et al, J. Biol. Chem., 278 (2003) 18644-70
 Beher et al, J. Biol. Chem. 279 (2004) 43419-26
 Lleo et al, Nature Med. 10 (2004) 1065-6
 Kukar et al, Nature Med. 11 (2005) 545-50
 Perretto et al, J. Med. Chem. 48 (2005) 5705-20
 Clarke et al, J. Biol. Chem. 281 (2006) 31279-89
 Stock et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2219-2223
 Narlawar et al, J. Med. Chem. 49 (2006) 7588-91

10

【0013】

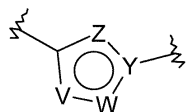
式 (I) の化合物について以下の定義が使用される：

【0014】

本明細書において使用されるとき、下記式：

【0015】

【化2】

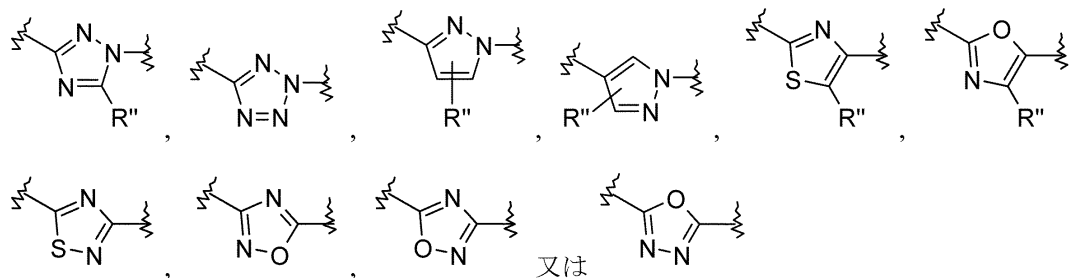


20

で示される基は、下記式：

【0016】

【化3】



30

で示される 5 員ヘテロアリアル基を意味する。

【0017】

本明細書において使用されるとき、「低級アルキル」という用語は、1～7 個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分岐鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチルなどを意味する。好ましいアルキル基は、1～4 個の炭素原子を持つ基である。

40

【0018】

本明細書において使用されるとき、「低級アルコキシ」という用語は、アルキル残基が上記で定義するとおりであり、そして酸素原子を介して結合している基を意味する。

【0019】

本明細書において使用されるとき、「ハロゲンにより置換されている低級アルキル」という用語は、少なくとも 1 個の水素原子がハロゲン、例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 CF_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ などにより置換されている、上記で定義されたアルキル基を意味する。

50

【0020】

本明細書において使用されるとき、「ヒドロキシにより置換されている低級アルキル」という用語は、少なくとも1個の水素原子がヒドロキシにより置換されている、上記で定義されたアルキル基を意味する。

【0021】

「ハロゲン」という用語は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【0022】

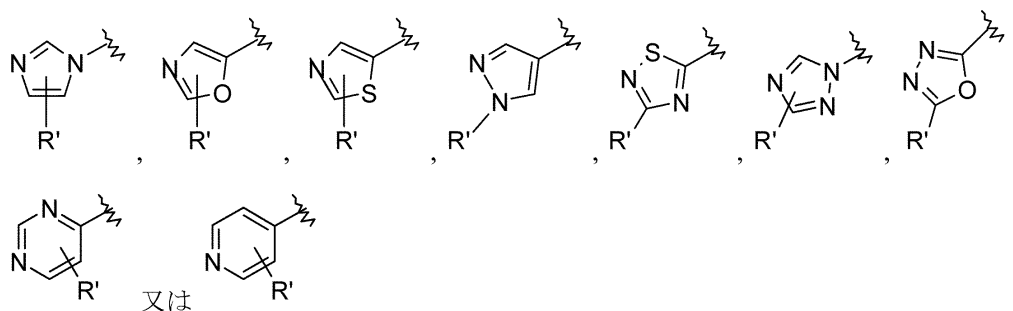
「シクロアルキル」という用語は、3～7個の炭素原子を持つ飽和アルキル環を意味する。

【0023】

R^1 について定義される「場合により1個又は2個の R'' によって置換されている、5員又は6員ヘテロアリール基」という用語は、下記式：

【0024】

【化4】



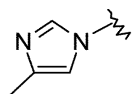
よりなる群から選択される。

【0025】

R^1 について特に好ましい基は、下記式：

【0026】

【化5】



で示される。

【0027】

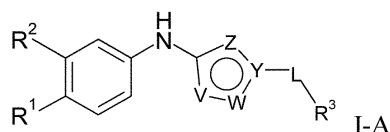
「薬学的に許容しうる酸付加塩」という用語は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのような、無機及び有機酸との塩を包含する。

【0028】

本発明の更に別の実施態様は、式 (I-A)：

【0029】

【化6】



[式中、

R^1 は、下記式：

【0030】

10

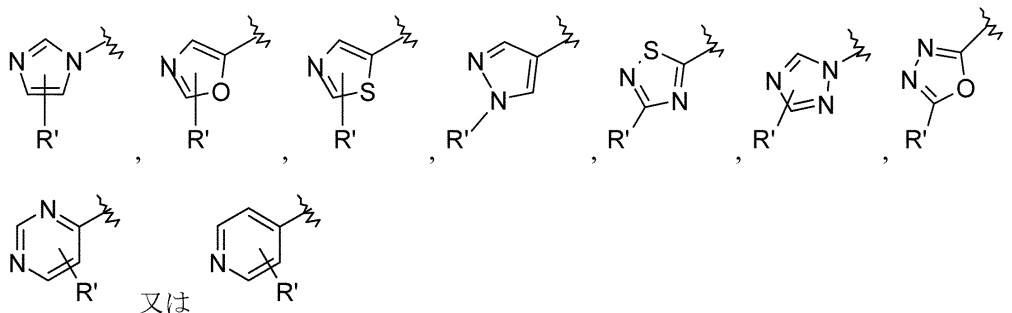
20

30

40

50

【化 7】



10

から選択される、場合により 1 個又は 2 個の R' によって置換されている、5 員又は 6 員ヘテロアリアル基であり；

R' は、低級アルキルであり；

R² は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

Z は、N、C、O 又は S であり；

V は、N、C (R'')、O 又は S であり；

W は、N、C (R'')、O 又は S であり；

Y は、N 又は C であるが、ただし、

20

Z、V 又は W のうち 1 個だけが、O 又は S であってよく；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C (O) O-R⁴ であり；

L は、- (C R⁴₂)_n -、- C (O) N R⁴ - 又は - C (O) N R⁴ C H₂ - であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R³ は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は C (O) O-R⁴ であり；

30

n は、1、2 又は 3 である] で示される新規な化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩である。

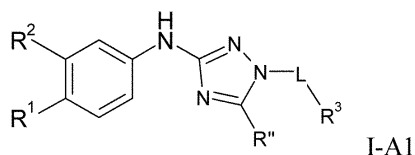
【0031】

以下の化合物は、式 (I-A) に包含され、よって本発明の実施態様である：

・ 式 (I-A1)：

【0032】

【化 8】



I-A1

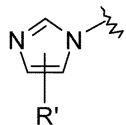
40

[式中、

R¹ は、下記式：

【0033】

【化 9】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

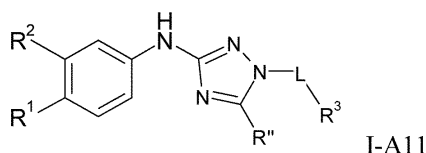
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0034】

・ 式 (I-A11)：

【0035】

【化 10】



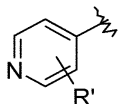
I-A11

[式中、

R^1 は、下記式：

【0036】

【化 11】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシ

により置換されている)であるか、又は低級アルコキシであるか、又はC(O)O-R⁴であり；

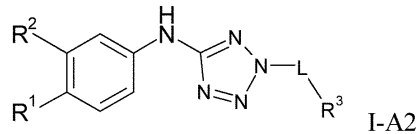
nは、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0037】

・ 式(I-A2)：

【0038】

【化12】



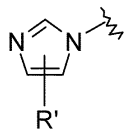
10

[式中、

R¹は、下記式：

【0039】

【化13】



20

で示され；

R¹は、低級アルキルであり；

R²は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

Lは、-(CR⁴₂)_n-, -C(O)NR⁴-又は-C(O)NR⁴CH₂-であり(R⁴は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである)；

R³は、低級アルキル、場合により1個以上のR'''によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R'''は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル(ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている)であるか、又は低級アルコキシであるか、又はC(O)O-R⁴であり；

30

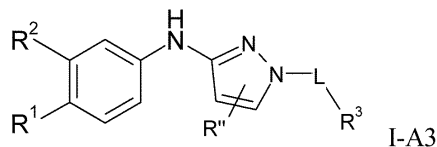
nは、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0040】

・ 式(I-A3)：

【0041】

【化14】



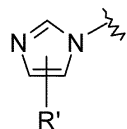
40

[式中、

R¹は、下記式：

【0042】

【化 1 5】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R² は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；R³ は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C(O)O-R⁴ であり；L は、-(CR⁴₂)_n-, -C(O)NR⁴- 又は -C(O)NR⁴CH₂- であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；R³ は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は C(O)O-R⁴ であり；

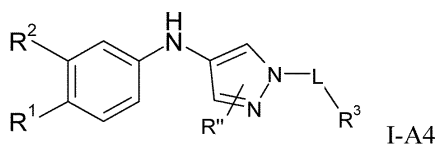
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0043】

・ 式 (I-A4)：

【0044】

【化 1 6】

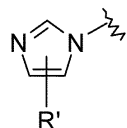


[式中、

R¹ は、下記式：

【0045】

【化 1 7】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R² は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；R³ は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は C(O)O-R⁴ であり；L は、-(CR⁴₂)_n-, -C(O)NR⁴- 又は -C(O)NR⁴CH₂- であり（R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；R³ は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシ

により置換されている)であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

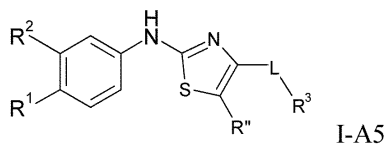
n は、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0046】

・式(I-A5)：

【0047】

【化18】



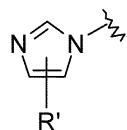
10

[式中、

R^1 は、下記式：

【0048】

【化19】



20

で示され；

R^1 は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R^3 は、低級アルキル、場合により1個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

30

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

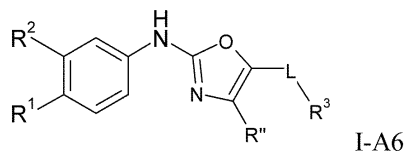
n は、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0049】

・式(I-A6)：

【0050】

【化20】



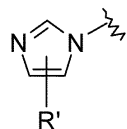
40

[式中、

R^1 は、下記式：

【0051】

【化 2 1】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

10

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

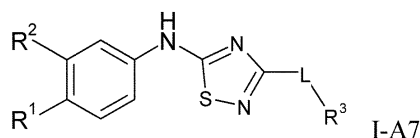
20

【0052】

・ 式 (I-A7)：

【0053】

【化 2 2】



I-A7

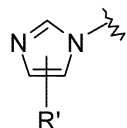
[式中、

30

R^1 は、下記式：

【0054】

【化 2 3】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

40

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

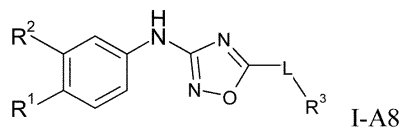
50

【0055】

・ 式 (I-A8) :

【0056】

【化24】

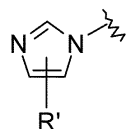


[式中、

R¹ は、下記式：

【0057】

【化25】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

R² は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり (R⁴ は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである)；R³ は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル (ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている) であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)OR^4$ であり；

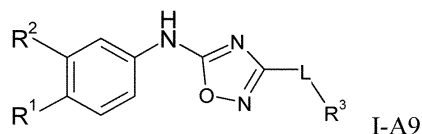
n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

【0058】

・ 式 (I-A9) :

【0059】

【化26】

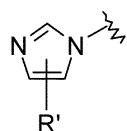


[式中、

R¹ は、下記式：

【0060】

【化27】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり (R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである)；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル (ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている) であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

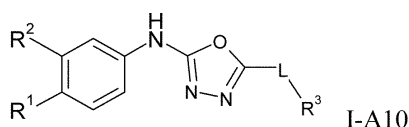
10

【0061】

・ 式 (I-A10)：

【0062】

【化28】



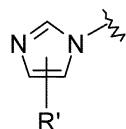
[式中、

20

R^1 は、下記式：

【0063】

【化29】



で示され；

R' は、低級アルキルであり；

30

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

L は、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 又は $-C(O)NR^4CH_2-$ であり (R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである)；

R^3 は、低級アルキル、場合により 1 個以上の R''' によって置換されているフェニルであるか、又はシクロアルキルであり；

R''' は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキル (ハロゲン又はヒドロキシにより置換されている) であるか、又は低級アルコキシであるか、又は $C(O)O-R^4$ であり；

n は、1、2 又は 3 である] で示される化合物又は薬学的に活性なその酸付加塩。

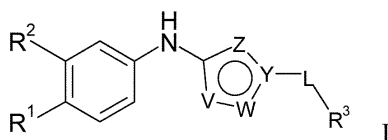
40

【0064】

本発明の更に別の実施態様は、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置用医薬の製造のための、式 (I)：

【0065】

【化30】



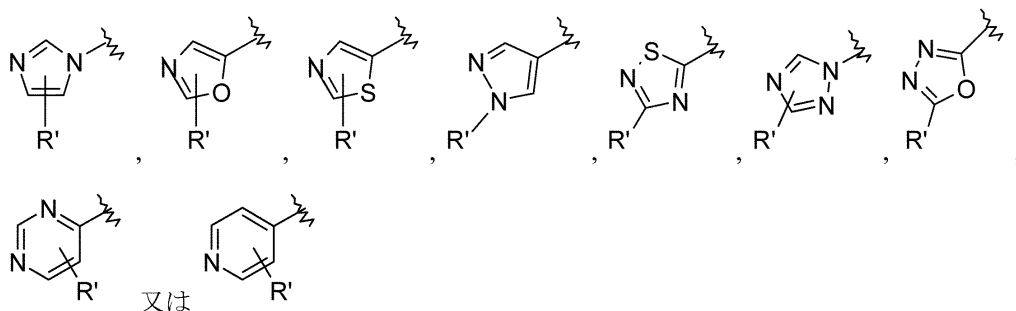
50

[式中、

R^1 は、場合により下記式：

【0066】

【化31】



10

から選択される、1個又は2個の R' によって置換されている、5員又は6員ヘテロアリール基であり；

R' は、低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はシアノであり；

20

Zは、N、C、O又はSであり；

Vは、N、C(R'')、O又はSであり；

Wは、N、C(R'')、O又はSであり；

Yは、N又はCであるが、ただし、

Z、V又はWのうち1個だけが、O又はSであってよく；

R'' は、水素、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ又はアミノにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシ、シアノ、 $N(R^4)_2$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $C(O)R^4$ 若しくは $C(O)O-R^4$ であり；

Lは、結合、 $-(CR^4)_n-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-CH(O)R^4$ 、 $-CH(NR^4)_2-$ 、 CR^4_2O- 又は $-C(O)-$ であり（ R^4 は、同一であるか又は異なっていてよく、水素又は低級アルキルである）；

30

R^3 は、低級アルキル、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール基、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル（場合により1個以上の R''' によって置換されている）であり；

R''' は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $N(R^4)_2$ 、低級アルキル、低級アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ又はアミノにより置換されている）であるか、又は低級アルコキシであるか、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであるか、又は $C(O)R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)_2N(R^4)_2$ 、若しくは $C(O)O-R^4$ であり；

nは、1、2又は3である]で示される化合物又は薬学的に活性な酸付加塩の使用である。

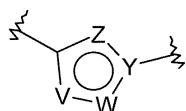
40

【0067】

本明細書において使用されるとき、下記式：

【0068】

【化32】

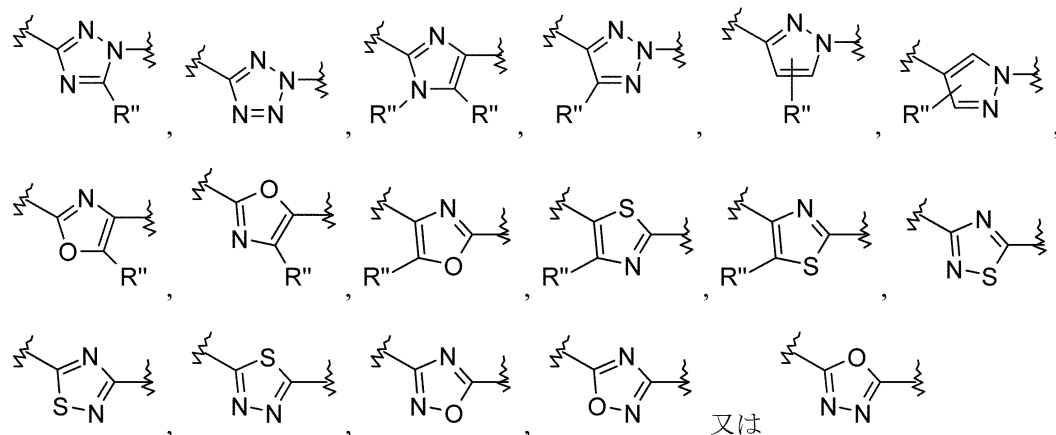


50

で示される基は、下記式：

【0069】

【化33】



10

で示される5員ヘテロアリール基を意味する。

【0070】

本発明の目的は、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-D）、多発梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群の処置用医薬の調製のための式（I）の化合物の使用、式（I-A）の化合物及びその下位の群それ自体、その製造法並びに本発明の式（I-A）の化合物に基づく医薬である。

20

【0071】

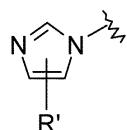
本発明の更なる目的は、式（I）の化合物のあらゆる形態の光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体又はジアステレオマー混合物である。

【0072】

好ましい式（I）の化合物は、R¹が下記式：

【0073】

【化34】



30

で示され、そしてR'がメチルである、化合物である。

【0074】

特に好ましいのは、Lが-C(R⁴)₂-であり、R³が場合によりR'''によって置換されているフェニルである、この群からの化合物である。

【0075】

このような化合物は、下記のものである：

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-[1-(4-シアノベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

5-(5-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルアミノ)-2-(4

40

50

ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー(1ーベンジルー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ)ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ー5ー[1ー(1ーフェニルーエチル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ]ーベンゾニトリル

5ー[1ー(4ーフルオローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ー5ー[1ー(3, 4, 5ートリフルオローベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ]ーベンゾニトリル

5ー[5ー(2, 6ージクロローベンジル)ー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー(1ーベンジルー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ)ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー[1ー(2, 4ージクロローベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ー5ー[1ー(3ートリフルオロメチルーベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ]ーベンゾニトリル

5ー[1ー(4ーメチルーベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ー5ー[1ー(3, 4, 5ートリフルオローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ーベンゾニトリル

5ー(3ーベンジルー[1, 2, 4]チアジアゾールー5ーイルアミノ)ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー[1ー(3ークロローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー[1ー(2, 4ージクロローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー[1ー(4ークロローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

5ー[3ーシアノー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニルアミノ]ー2ー(3, 4, 5ートリフルオローベンジル)ー2Hーピラゾールー3ーカルボン酸メチルエステル

5ー[5ー(1ーヒドロキシー1ーメチルーエチル)ー1ー(3, 4, 5ートリフルオローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイルアミノ]ー2ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーベンゾニトリル

1ー(3ークロローベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル]ー(4ーピリジンー4ーイルーフェニル)ーアミン

[1ー(4ーフルオローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイル]ー[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニル]ーアミン

[1ー(4ークロローベンジル)ー1Hーピラゾールー3ーイル]ー[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニル]ーアミン

[1ー(4ーフルオローベンジル)ー5ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル]ー[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニル]ーアミン

[1ー(3ークロローベンジル)ー1Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル]ー[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニル]ーアミン

5ー[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニルアミノ]ー2ー(3, 4, 5ートリフルオローベンジル)ー2Hーピラゾールー3ーカルボン酸メチルエステル

[3ーメトキシー4ー(4ーメチルーイミダゾールー1ーイル)ーフェニル]ー[1ー

10

20

30

40

50

(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - アミン

2 - [5 - [3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニルアミノ] - 2 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 2H - ピラゾール-3-イル] - プロパン-2-オール

[1 - (4-クロロベンジル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - [3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - アミン

[3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - [1 - (4-メチルベンジル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - アミン

[3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - [1 - (3-トリフルオロメチルベンジル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - アミン又は

[3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - [1 - (1-フェニルエチル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - アミン。

【0076】

更に別の好ましいものは、Lが結合であり、そしてR³が場合によりR'''によって置換されているフェニルである、上述の使用のためのこの群からの化合物、例えば、下記のものである：

5 - [1 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ] - 2 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル

2 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - 5 - (1-フェニル-1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ) - ベンゾニトリル

2 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - 5 - [1 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ] - ベンゾニトリル

5 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ] - 2 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル

5 - [1 - (2-クロロフェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ] - 2 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル又は

[1 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - [3-メトキシ-4 - (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - アミン。

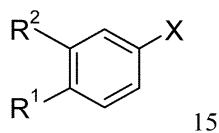
【0077】

本発明の式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、当該分野で公知の方法により、例えば、後述の製造法により調製することができ、この製造法は、

a) 式(15)：

【0078】

【化35】

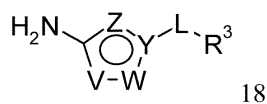


40

で示される化合物を式(18)：

【0079】

【化36】



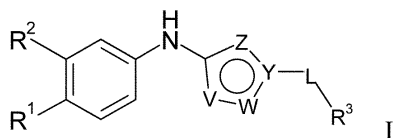
18

50

で示される化合物と反応させることにより、式（I）：

【0080】

【化37】



10

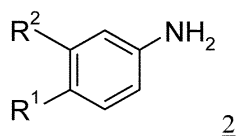
〔式中、Xは、ハロゲンであり、それ以外の基は、上記と同義である〕で示される化合物を得ること、そして

必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換すること；又は

b) 式（2）：

【0081】

【化38】

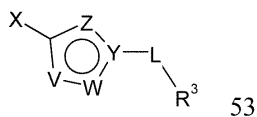


20

で示される化合物を式（53）：

【0082】

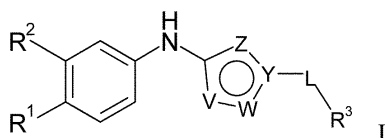
【化39】



で示される化合物と反応させることにより、式（I）：

【0083】

【化40】



30

〔式中、Xは、ハロゲンであり、それ以外の基は、上記と同義である〕で示される化合物を得ること、そして

必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む。

【0084】

本発明の式（I）の化合物の調製は、逐次的又は収束的合成経路で実施することができる。本発明の化合物の合成法は、以下のスキームに示される。本反応及び生じる生成物の精製を実施するために必要な技能は、当業者に公知である。本製造法の以下の説明に使用される置換基及び指数は、特に断りない限り、本明細書前記の意味を有する。

【0085】

更に詳細には、式（I）の化合物は、後述の方法により、実施例に与えられる方法により、又は類似の方法により製造することができる。個々の反応工程に適切な反応条件は、

40

50

当業者に公知である。反応順序は、スキームに表示されるものに限定されないが、出発物質及びそのそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序は自由に変更することができる。出発物質は、市販されているか、あるいは後述の方法と類似の方法により、実施例に記載される方法により、又は当該分野において公知の方法により調製することができるかのいずれかである。

【0086】

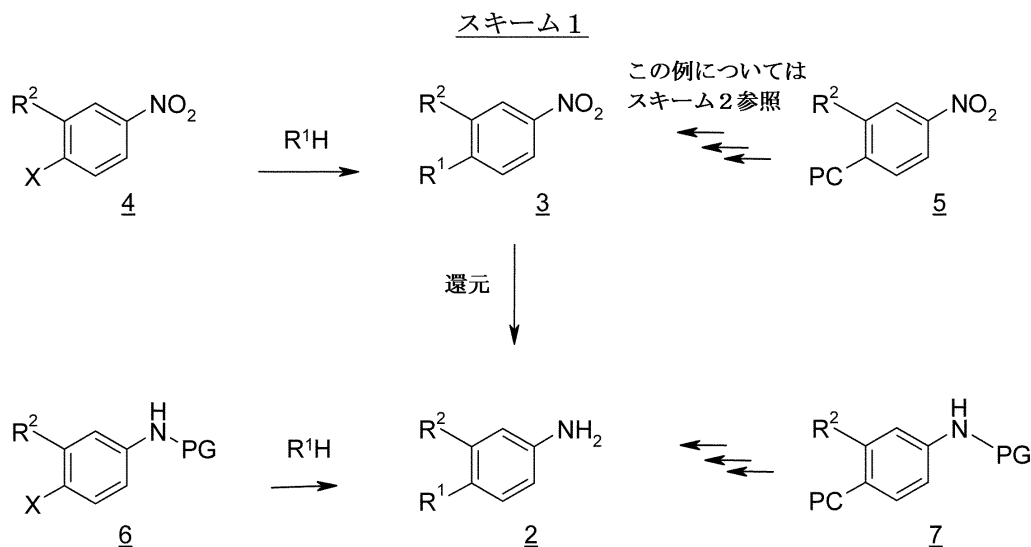
式(I)の化合物の調製のための出発物質として使用できる、一般式(2)のアニリンは、下記のスキームに記載されるように調製することができる。

【0087】

室温又は高温(例えば、還流又はマイクロ波オーブンをを用いて加圧下)で、中性条件下で又は塩基(例えば、炭酸カリウムなど)の存在下で、無溶媒で又は極性溶媒(例えば、THF又はDMSOなど)中での、化合物 R^1H (4-メチルーイミダゾールなど)による置換ハロゲン化4-ニトロフェニル(4)($X=F, Cl, Br, I$)の求核置換によって、ニトロ誘導体(3)が得られる(スキーム1を参照のこと)。あるいは、ニトロ誘導体(3)は、適切な前駆体(5)($PC=CHO, (CO)R', (CO)OR'$ 又は $(CS)NH_2$ 、式中、 $R'=$ 低級アルキル)から、置換基 R^1 の形成のための標準反応スキームを用いることにより調製することができる。ニトロ化合物(3)は、一般に知られている手順、例えば、溶媒(例えば、エタノール又は酢酸エチルなど)中で触媒(例えば、10%パラジウム担持炭素など)の存在下での水素化を用いて、又は極性溶媒(例えば、酢酸又はテトラヒドロフランなど)中で金属(例えば、鉄など)若しくは金属塩(例えば、塩化スズなど)を用いることにより、アニリン(2)に還元することができる。あるいは、アニリン(2)は、一般に知られている手順、例えば、それぞれ、触媒条件(例えば、パラジウム(0)又は銅(II)触媒反応など)下での置換反応を用いてN保護アニリン誘導体(6)($PG=$ 保護基)に置換基 R^1 を導入することにより、又はN保護アニリン誘導体(7)に R^1 基を形成することにより、そして続いて保護基を開裂することによって調製することができる。

【0088】

【化41】



R^1 は、ヘタリール基であり、そしてPGは、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基のようなN保護基であり、Xは、ハロゲン化物であり、PCは、 $CHO, (CO)R', (CO)OR'$ 又は $(CS)NH_2$ であり、 R' は、低級アルキルである。

【0089】

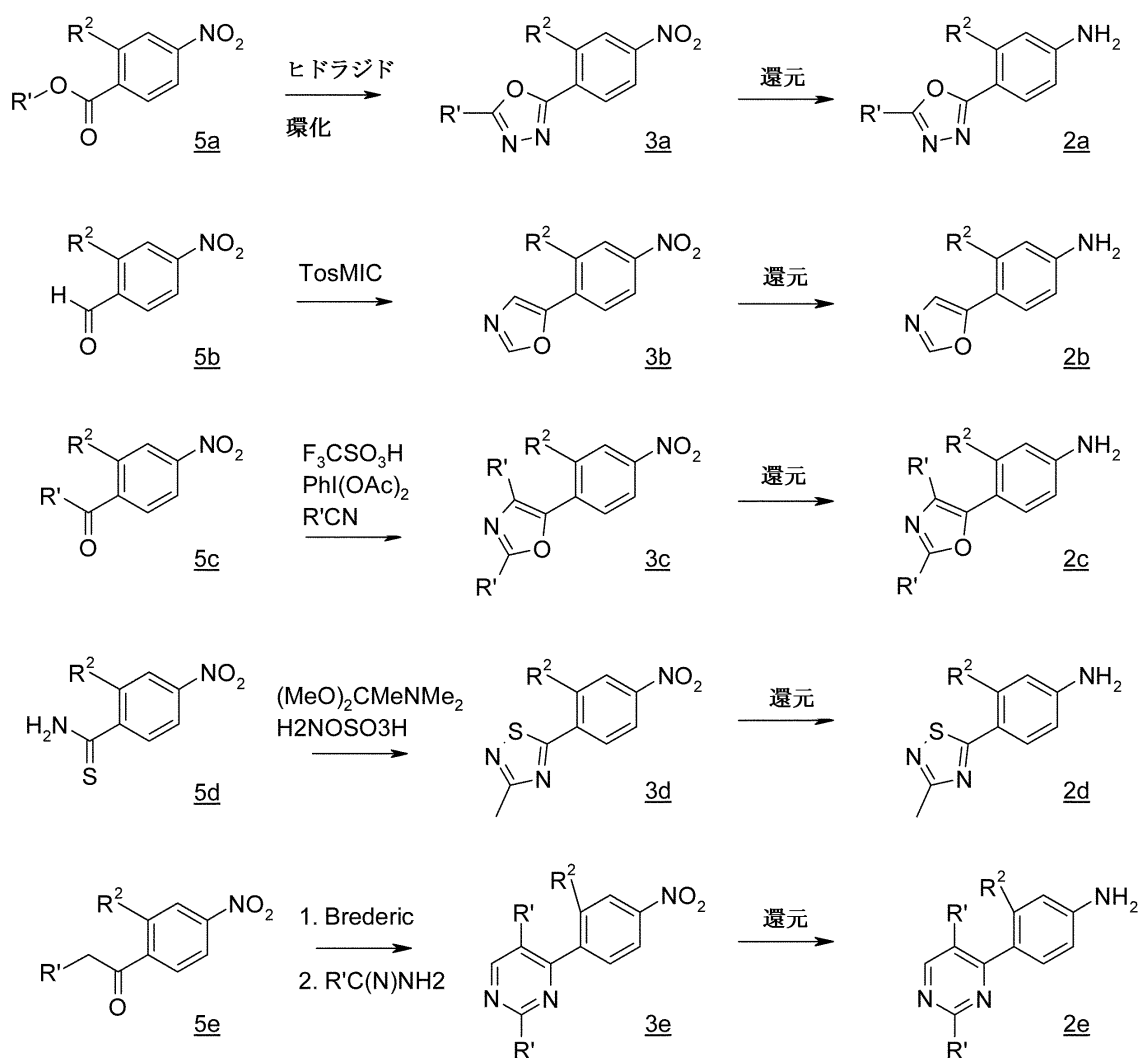
オキサジアゾール誘導体(2a)(スキーム2を参照のこと)のような複素環アニリンは、対応するエステル(5a)から、アシル化ヒドラジドへの変換と、これに続くオキサジア

ゾール (3a) への環化により調製することができる。TosMIC (トシルメチルイソシアニド) でのアルデヒド (5b) の処理により、オキサゾール (3b) が得られる。ケトン (5c) は、二酢酸ヨードベンゼン、トリフルオロメタンスルホン酸及びニトリルでの処理により、置換オキサゾール (3c) に変換することができる。チアジアゾール (3d) は、チオアミド (5d) から N, N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸の存在下で調製することができる。ピリミジン (3e) は、例えば、4-ニトロアセトフェノン誘導体 (5e) をオルトエステル誘導体 (例えば、Bredereck 試薬など) と反応させ、続いてアミジン誘導体 ($R' C(N) NH_2$) と縮合させることにより、ピリミジン環を構築することによって調製することができ、ニトロ誘導体 (3e) が得られる。ニトロ誘導体 (3) の還元によりそれぞれのアニリン (2) が得られる。

【0090】

【化42】

スキーム 2



R' は、低級アルキルである。

【0091】

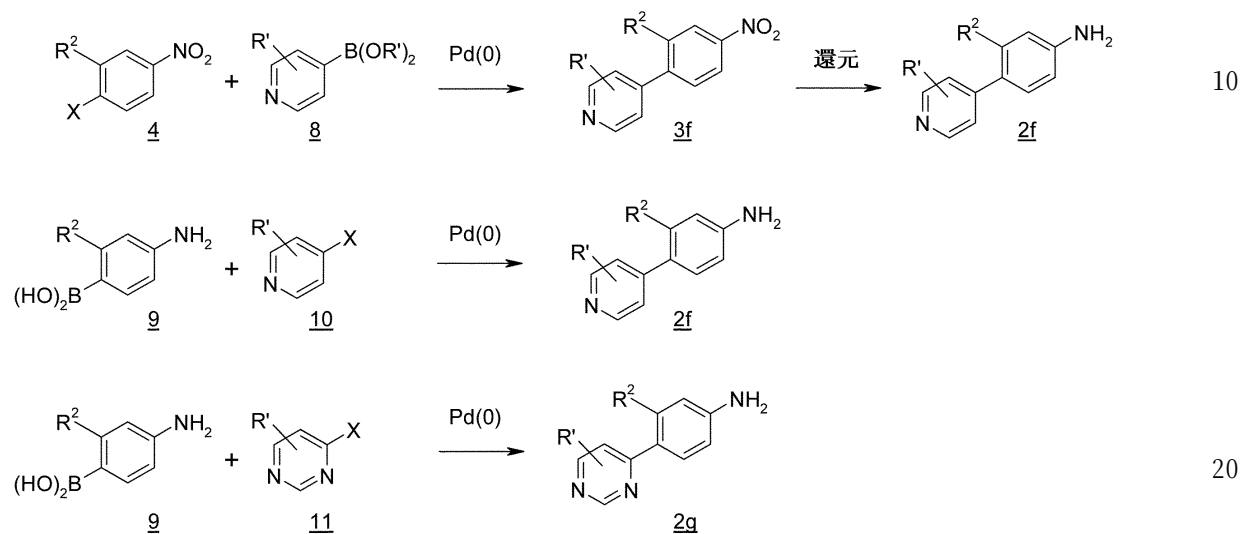
ピリジン (2f) 又はピリミジン誘導体 (2g) (スキーム 3 を参照のこと) のような複素環アニリンは、それぞれ対応するアニリンボロン酸若しくはエステルとのそれぞれ対応するハロゲン化ピリジン若しくはピリミジンの Suzuki カップリングにより、あるいは 4-ハロニトロベンゼン誘導体との対応する複素環ボロン酸若しくはエステル (例えば、ピナコールエステルなど) の Suzuki カップリングとこれに続くアニリンへの還元により、又は直接 4-ハロアニリンとの Suzuki カップリングにより調製することができる。出発物

質として使用されるアリールボロン酸及びエステルは、市販されているか、又はパラジウム触媒の存在下のビス（ピナコレート）ジボロンでの対応する臭化アリールの処理のような、有機合成分野の当業者に知られている方法により、容易に調製されるかのいずれかである。

【0092】

【化43】

スキーム3



Xは、ハロゲン化物（例えば、臭素又はヨウ素など）であり、R'は、低級アルキル又は水素である。

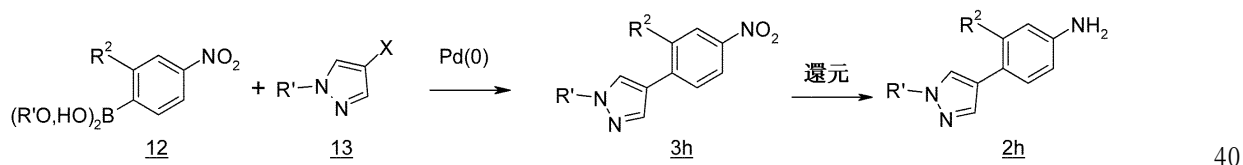
【0093】

ピラゾール誘導体（2h）（スキーム4を参照のこと）のような複素環アニリンは、パラジウム（II）触媒作用下で、加熱下の極性又は非極性媒体中の塩基の存在下でのハロゲン化ヘテロアリール（例えば、1-メチル-4-ヨード-1H-ピラゾールなど）とのそれぞれ4-ニトロフェニルボロン酸又はエステル（例えば、2-（2-メトキシ-4-ニトロフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロランなど）のSuzukiカップリングにより、調製することができる。

【0094】

【化44】

スキーム4



Xは、ハロゲン化物（例えば、臭素又はヨウ素など）であり、R'は、低級アルキルである。

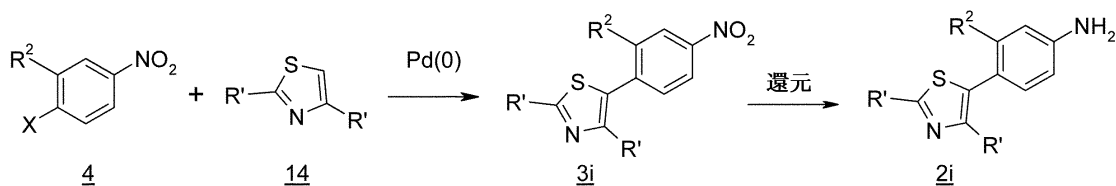
【0095】

チアゾール誘導体（2i）（スキーム5を参照のこと）のような複素環アニリンは、加熱（例えば、加熱還流又はマイクロ波オーブンで）下の極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルアセトアミドなど）中の塩基（例えば、酢酸カリウムなど）の存在下でのアルキル置換チアゾール（14）とのパラジウム（0）（例えば、パラジウムテトラキスホスフィンなど）触媒Heck反応により、対応するハロゲン化物（4）から調製することができる。

【0096】

【化45】

スキーム5



Xは、ハロゲン化物（例えば、臭素又はヨウ素など）であり、R'は、低級アルキルである。

【0097】

式(I)の化合物の調製の出発物質として使用することができる、一般式(15)（Xは、好ましくはBr又はCl、更に好ましくはBrに相当する）のハロゲン化物は、以下のスキームに記述されるように調製することができる。

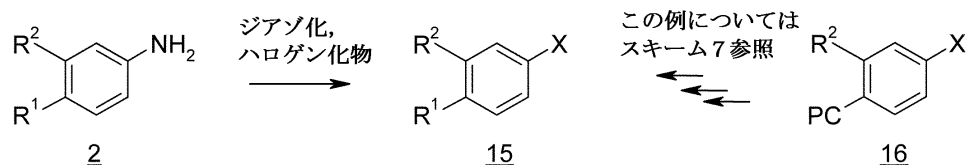
【0098】

適切な置換基R¹及びR²を持つアミン(2)は、適切なハロゲン化物源の存在下でジアゾ化反応に付すことができ、これによって所望のハロゲン化物(15)（スキーム6を参照のこと）が得られる。臭化物（X=Br）の調製に適切な試薬は、例えば、アセトニトリル中の亜硝酸t-ブチル又は亜硝酸イソアミル及び臭化銅(II)である。あるいは、臭化ナトリウム、臭化銅又は硫酸銅の存在下のHBr水溶液中の亜硝酸ナトリウムを使用することができる。同様に塩化物(15)（X=Cl）は、対応する塩化物源（塩化銅、HClなど）を利用することにより得ることができる。

【0099】

【化46】

スキーム6



Xは、ハロゲン化物であり、PCは、-NH₂、-CHO、-(CO)R'又は-(CS)NH₂（式中、R'=低級アルキル）である。

【0100】

あるいは、ハロゲン化物(15)は、適切な前駆体(16)（PC=-NH₂、-CHO、-(CO)R'又は-(CS)NH₂、式中、R'=低級アルキル）から、置換基R¹の形成のための標準的な反応スキームを適用することにより調製することができる（スキーム7を参照のこと）。

【0101】

アニリン(16a)は、例えば、逐次のホルミル化（無水酢酸及びギ酸による）及びアルキル化（DMF中の塩基、例えば、炭酸セシウム及びヨウ化カリウムの存在下のクロロアセトンによる）により、イミダゾール(15a)に変換することができる（例えば、EP 1950 211 A1, Exp 1.3-1.5に記載されるように）。次に中間体(17)の閉環は、酢酸アンモニウム及び酢酸又はキシレン中の酢酸と共に加熱することにより達成できる。ケトン(16b)は、例えば、WO 2006/40192 A1, Exp. 46に記載されるように、二酢酸ヨードベンゼン、トリフルオロメタンスルホン酸及びニトリルでの処理によって置換オキサゾール(15b)に変換することができる。TosMIC（トシルメチルイソシアニド）でのアルデヒド

10

20

30

40

50

(16c) の処理によって、オキサゾール (15c) が得られる。チアジアゾール (15d) は、N, N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール及びヒドロキシルアミン-オースルホン酸の存在下で、チオアミド (16d) から調製することができる。ピリミジン (15e) は、例えば、アセトフェノン誘導体 (16e) をオルトエステル誘導体 (例えば、Brederick試薬など) と反応させ、続いてアミジン誘導体 ($R' C(N) NH_2$) と縮合させてピリミジン環を構築することにより調製することができ、ピリミジン (15e) が得られる。

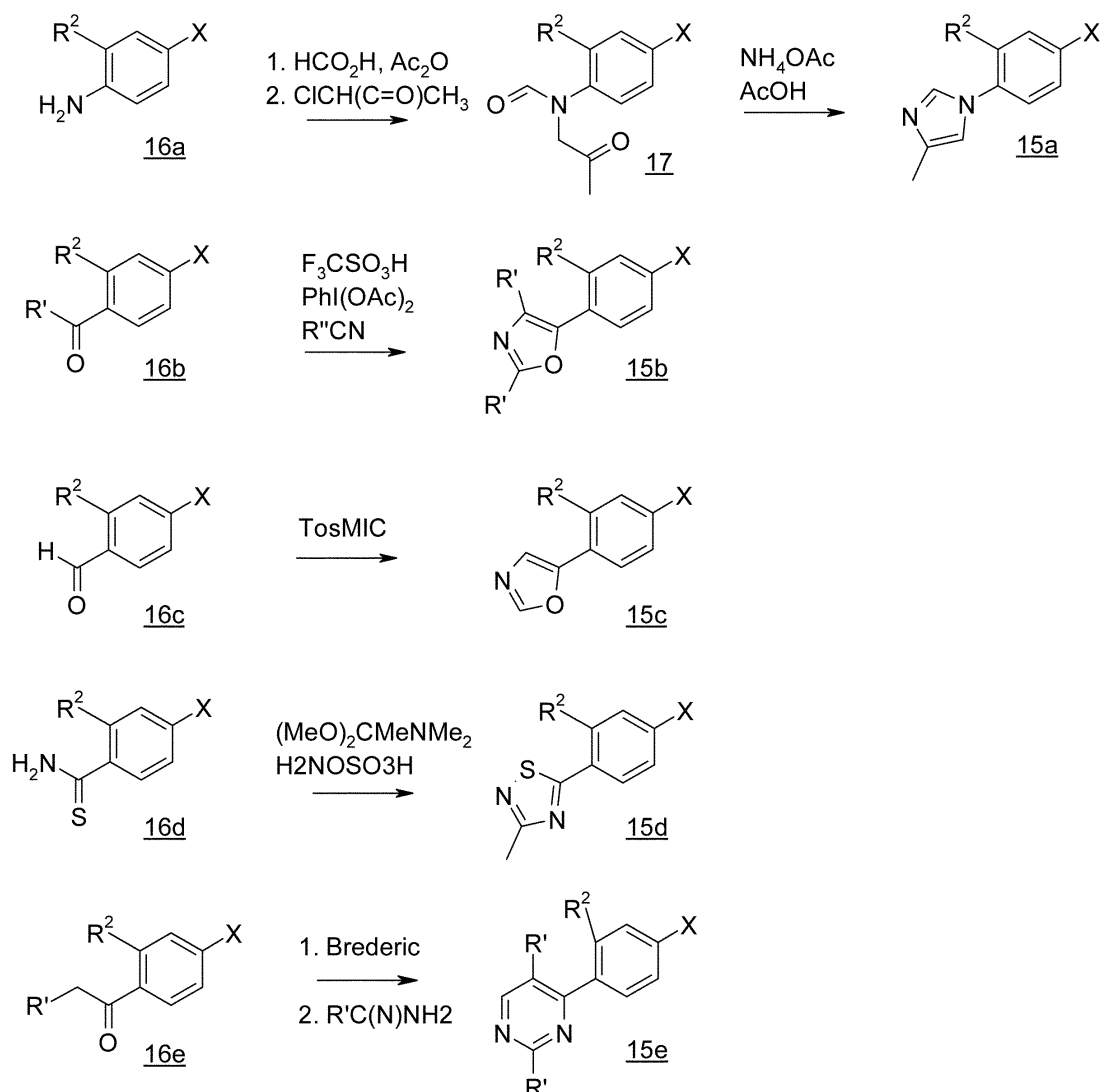
【0102】

出発物質 (16) は、市販されているか、又は有機合成分野の当業者に知られている方法により容易に調製されるかのいずれかである。

【0103】

【化47】

スキーム 7



【0104】

$R^2 = CN$ のとき、本発明に有用な臭化物 (15f) ($X = Br$ 、スキーム 8 を参照のこと) を製造する代替法は、室温又は高温 (例えば、還流又はマイクロ波オーブンをを用いて加圧下) で、中性条件下で又は塩基 (例えば、炭酸カリウムなど) の存在下で、無溶媒で又は極性溶媒 (例えば、THF 又は DMSO など) 中での、化合物 $R^1 H$ (4-メチルイミダゾールなど、US 2006/0004013, Exp. 9 を参照のこと) による 5-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルの求核置換によるものである。

【0105】

10

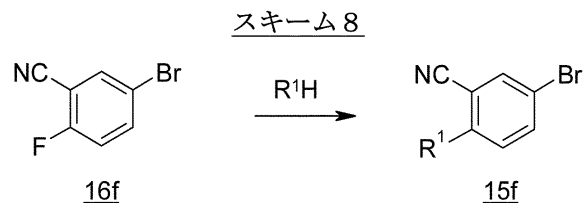
20

30

40

50

【化 4 8】



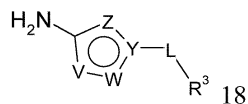
【0 1 0 6】

式 (I) の化合物の調製の出発物質として使用することができる、下記一般式：

【0 1 0 7】

10

【化 4 9】



で示されるアミンは、以下のスキームに記載されるように調製することができる。

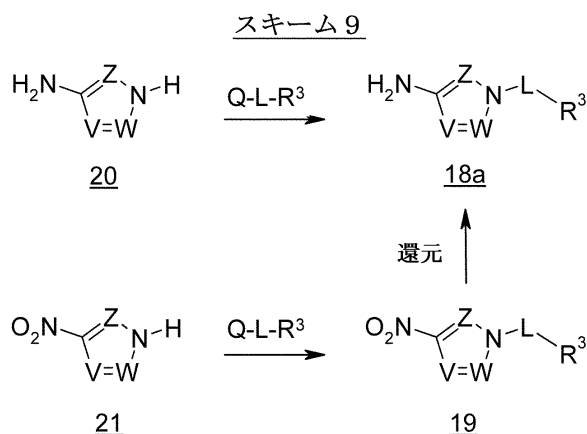
【0 1 0 8】

式 (18a) 又は (19) (スキーム 9 を参照のこと) の複素環は、例えば、DMF 中の水素化ナトリウムでの (20) 又は (21) の脱プロトン化と、これに続く $Q-L-R^3$ でのアルキル化により調製することができる。Q は、脱離基 (例えば、Cl、Br、I、トシラート、メシラート) を表す。ニトロ化合物 (19) は、一般に知られている手順、例えば、パラジウム担持炭素のような触媒の存在下での接触水素化を用いて、又は HCl 中の塩化スズでの金属還元により、又はパラジウム担持炭素の存在下でのヒドラジンを用いることにより、アミン (18a) に還元することができる。

20

【0 1 0 9】

【化 5 0】



30

V、W、Z は、C 又は N を表し、L は、 $-(CR^4)_2-$ を表し、n は、1、2 又は 3 であり、そして Q は、脱離基を表す。

40

【0 1 1 0】

出発物質 (20)、(21) は、市販されているか、又は有機合成分野の当業者に知られている方法により容易に調製されるかのいずれかである。(20) の例は、特に限定されないが、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン及び 1H-ピラゾール-3-イルアミンである。(21) の例は、特に限定されないが、4-ニトロ-1H-ピラゾール及び 4-ニトロ-2H-[1, 2, 3] トリアゾールである。

【0 1 1 1】

アミノトリアゾール (18b) (スキーム 10 を参照のこと) は、例えば、M. Ruccia et

50

al. J. Het. Chem. 1971, 8, 137-139に従って、ホルムイミド酸エチルエステルから、アニリン (22) と共に加熱することによって調製することができるが、これによりオキサジアゾールの転位が起こり、アミノトリアゾール (23) が得られる。次にベンゾイル基の酸性開裂により (18b) が得られる。

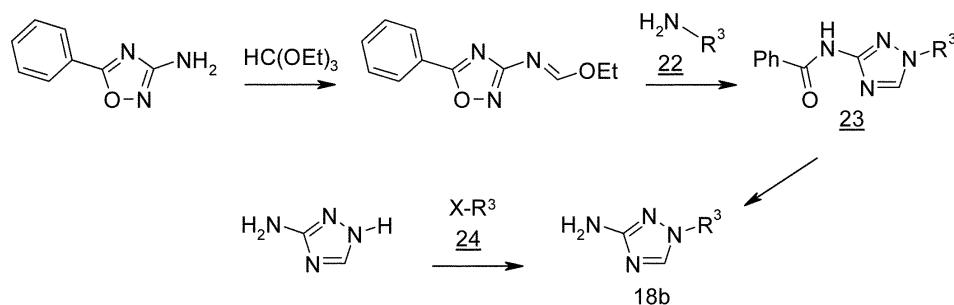
【0112】

あるいはアミノトリアゾール (18b) は、3-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾールから、例えば、WO 2007/120333, Exp.7又はWO 2005/044785, Exp.139に記載されるように、DMSO、DMF、N-メチルピロリジンのような適切な溶媒中のヨウ化銅 (I) と共に、リン酸カリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下で適切なハロゲン化物 $X-R^3$ (24) と共に加熱することにより調製することができる。

【0113】

【化51】

スキーム10



Lは、結合を表し、 R^3 は、アリール又はヘテロアリールを表し、Xは、ハロゲン（好ましくはBr、I）を表す。

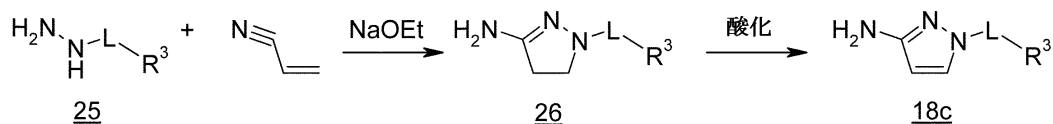
【0114】

アミノピラゾール (18c) (スキーム11を参照のこと) は、市販されているか、又は例えば、適切なヒドラジン (25) から、エタノール中のナトリウムエトキシドのような塩基の存在下でのアクリロニトリルによる環化と、これに続く例えば、ジクロロメタン中の二酸化マンガンでの又はジオキサン中のジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) でのジヒドロピラゾール (26) の酸化 (例えば、WO 2007/54480 A1, Exp. 3A及びBに記載されるとおり) により調製することができるかのいずれかである。ヒドラジン (25) は、市販されているか、又は適切なアニリンのジアゾ化と、これに続く、例えば、亜硫酸ナトリウムによるジアゾニウム化合物のアリールヒドラジンへの還元のような、有機合成分野の当業者に知られている方法により容易に調製されるかのいずれかである。

【0115】

【化52】

スキーム11



Lは、結合を表し、 R^3 は、アリール又はヘテロアリールを表す。

【0116】

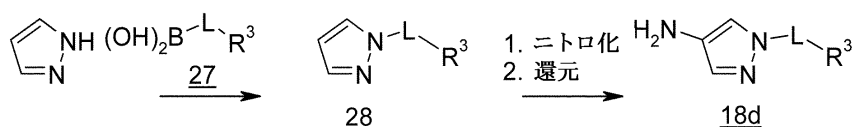
アミノピラゾール (18d) (スキーム12を参照のこと) は、市販されているか、又は例えば、US 2004/34008, Exp. 1.1に記載されるように、例えば、塩化メチレン中の酢酸銅 (II) 及びピリジンの存在下でのピラゾールとの適切なボロン酸 (又はボロン酸エステル) (27) のカップリングにより調製することができるかのいずれかである。ピラゾール

(28) は次に、例えば、硝酸及び無水酢酸により又は硝酸及び硫酸によりニトロ化することができる。一般に知られている手順、例えば、パラジウム担持炭素のような触媒の存在下での接触水素化を用いて、又は例えば、HCl 中の塩化スズでの金属還元により、ニトロ基を還元してアミノピラゾール (18d) が得られる。

【0117】

【化53】

スキーム 12



10

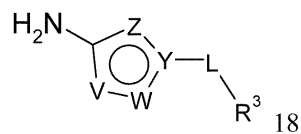
L は、結合を表し、R³ は、アリール又はヘテロアリールを表す。

【0118】

下記一般式：

【0119】

【化54】



20

で示されるアミン (18) もまた、以下のスキームに記載されるように中心環の構築により調製することができる：

【0120】

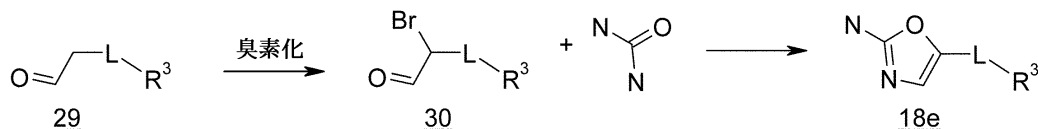
5-置換 2-アミノオキサゾール (18e) (スキーム 13 を参照のこと) は、例えば、アルデヒド (29) から、例えば、ジクロロメタン中の臭素による、又はアセトニトリル中の三臭化テトラブチルアンモニウムによる、α-臭素化によって調製することができる。次に α-ブロモアルデヒド (30) は、DMF 又はエタノールのような適切な溶媒中で加熱することにより尿素と縮合させることができる。

30

【0121】

【化55】

スキーム 13



40

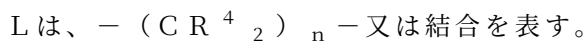
L は、-(CR⁴₂)_n-を表し、そして n は、1、2 又は 3 である。

【0122】

3-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾール (18k) (スキーム 14 を参照のこと) は、例えば、M.J. Dimsdale, J. Het. Chem. 1981, 18, 37-41 に従って調製することができる。酸塩化物 (40) 及びシアナミドからアシルシアナミド (41) を調製し、次にピリジンの存在下でヒドロキシルアミンにより閉環して、オキサジアゾール (18k) にする。

【0123】

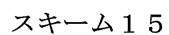
スキーム 14



10

【 0 1 2 5 】

【化 5 7】

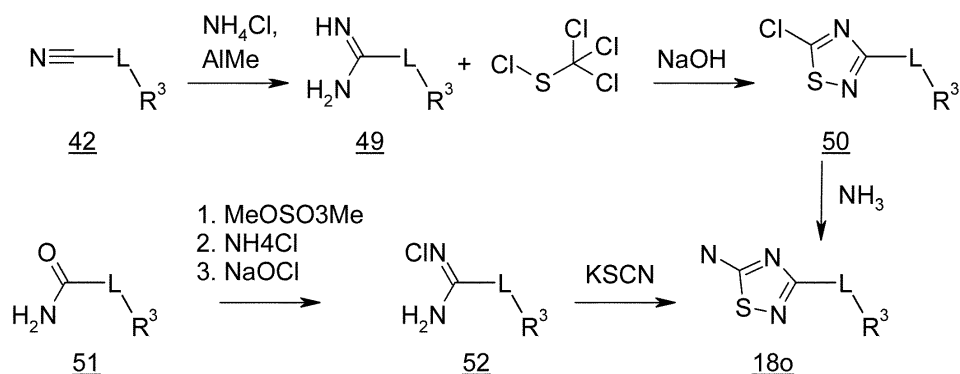


5-アミノ-〔1, 2, 4〕チアジアゾール(18o) (スキーム16を参照のこと)は、例えば、適切なアミジン(49)から調製することができるが、このアミジンは、市販されているか、又は有機合成分野の当業者に知られている方法、例えば、トルエン中の塩化アンモニウム及びトリメチルアルミニウムでの適切なニトリル(42)の処理により容易に調製されるかのいずれかである。アミジン(49)は、ペルククロメチルメルカプタン及び水酸化ナトリウムで環化することによりクロロチアジアゾール(50)を得ることができるが、これは例えば、エタノール又はイソプロパノール中のアンモニアによりアミンに変換することができる。あるいは、チアジアゾール(18o)は、適切なアミド(51)から調製することができるが、このアミドは、例えば、EP 1201661 A1, ref.exp. 24に記載されるように、硫酸ジメチル、塩化アンモニウム及び次亜塩素酸ナトリウムで処理することによりクロロアミジン(52)に変換することができる。次にチオシアン酸カリウムにより環化して、アミノチアジアゾール(18o)が得られる。

30

【化 5 8】

スキーム 1 6



10

L は、 $-(\text{C R}^4)_2)_n-$ 又は結合を表す。

【0 1 2 8】

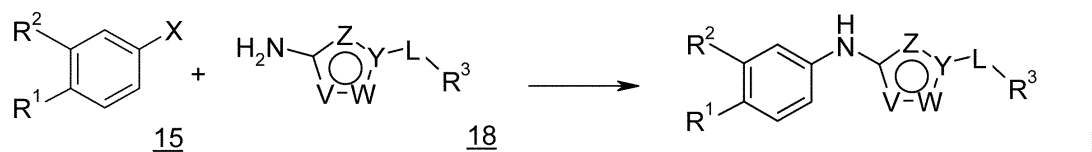
一般式 (15) (X は、好ましくは Br 又は Cl、更に好ましくは Br に相当する) のハロゲン化物、及び一般式 (18) のアミンは、カップリングさせることにより、一般式 (I) の化合物を得ることができる (スキーム 1 7 を参照のこと)。この反応は、例えば、金属 (例えば、Cu 又は Pd) の存在下で達成できる。ハロゲン化アリールとのヘテロアリールアミンのカップリング方法は、例えば、J.P. Schulte et al. Synlett 2007, 2331-6 に報告されているが、ここではナトリウムフェノラート、Pd₂(dba)₃、キサントホス (Xantphos) を試薬として、そしてジオキサンを溶媒として使用している。

20

【0 1 2 9】

【化 5 9】

スキーム 1 7



30

【0 1 3 0】

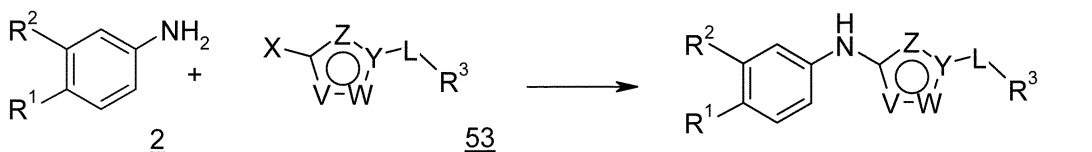
あるいは、一般式 (2) のアニリン及び一般式 (53) のハロゲン化物は、カップリングさせることにより、一般式 (I) の化合物を得ることができる (スキーム 1 8 を参照のこと)。この反応は、例えば、一般に知られている手順、例えば、触媒条件 (例えば、パラジウム (0) 又は銅 (II) 触媒作用) 下又は加熱条件下又は塩基性条件下の置換反応を用いて達成できる。

【0 1 3 1】

【化 6 0】

40

スキーム 1 8



【0 1 3 2】

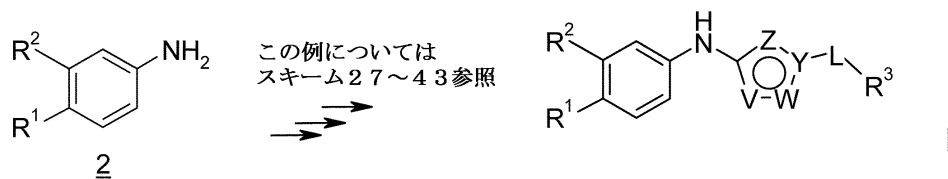
一般式 (I) の化合物はまた、アニリン (2) から出発してヘテロアリール部分の構築を含めて調製することができる (スキーム 1 9 を参照のこと)。

【0 1 3 3】

50

【化 6 1】

スキーム 19



【0134】

10

このようなヘテロアリアル合成方法及び有用な中間体の調製方法の例は、以下のスキームに記述される。

【0135】

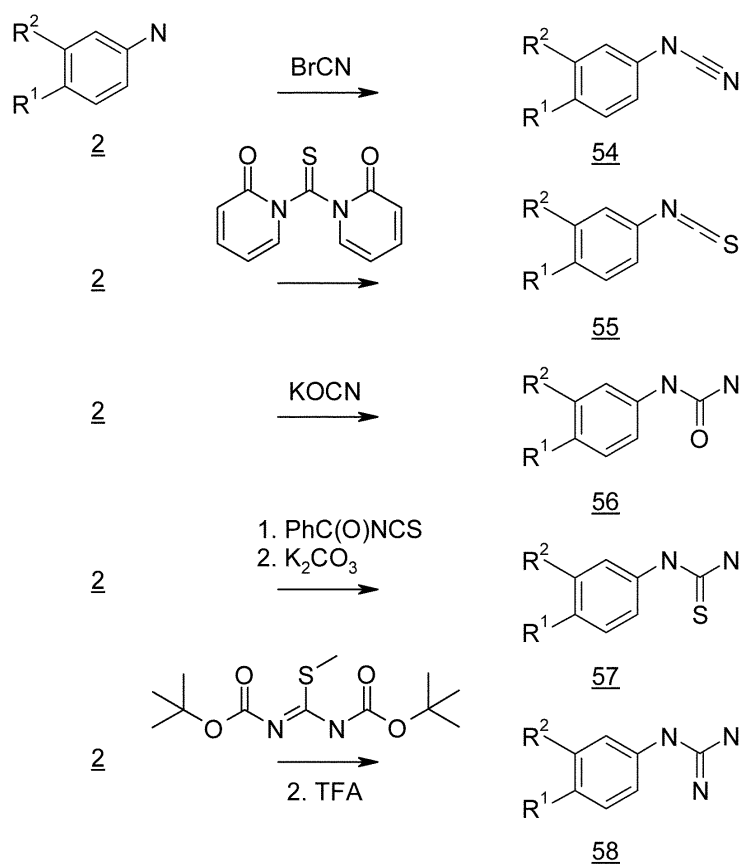
中間体 (54) ～ (58) の合成 (スキーム 20 を参照のこと) は、一般に知られている手順を用いて達成できる。フェニルシアナミド (54) は、例えば、臭化シアンとの適切なアニリン (2) の反応により調製することができる。イソチオシアナート (55) は、例えば、適切なアニリン (2) から、例えば、1, 1'-チオカルボニルジ-2 (1H)-ピリドン、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール又はチオホスゲンとの反応により調製することができる。尿素 (56) は、例えば、シアン酸ナトリウム又はカリウムとの適切なアニリン (2) の反応により調製することができる。チオ尿素 (57) は、例えば、チオシアン酸ナトリウム又はアンモニウムとの適切なアニリン (2) の反応により、又はイソチオシアン酸ベンゾイルとの適切なアニリン (2) の反応と、これに続く例えば、炭酸カリウム水溶液でのベンゾイル基の塩基性加水分解により調製することができる。グアニジン (58) は、例えば、1, 3-ジ-*boc*-2-メチルイソチオ尿素との適切なアニリン (2) の反応と、これに続く例えば、トリフルオロ酢酸での *boc* 基の開裂により調製することができる。

20

【0136】

【化 6 2】

スキーム 20



10

20

【0137】

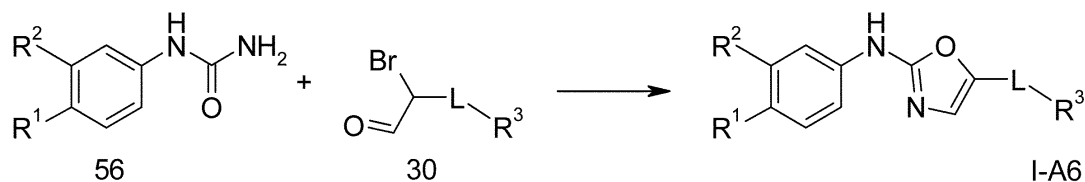
オキサゾール (I-A6) ($\text{L} = -(\text{C}(\text{R}^4)_2)_n-$ 、スキーム 21 を参照のこと) は、例えば、適切な溶媒中で加熱することによる、適切な α -ブロモアルデヒド (30) との尿素 (56) の縮合によって調製することができる。

【0138】

30

【化 6 3】

スキーム 21



40

L は、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_n-$ を表す。

【0139】

オキサゾール (I-A6) ($\text{L} = \text{結合}$ 、スキーム 22 を参照のこと) は、例えば、 α -アジドカルボニル化合物 (59) から、X. Ouyang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1191-6 に記載されるように、ホスフィンが介在するイソチオシアナート (55) との環化 (例えば、ジオキサン中のトリフェニルホスフィンと共に加熱することによる) により調製することができる。アジド化合物 (59) は、例えば、アセトン中のアジ化ナトリウムでの臭化物 (33) の変換により得ることができる。臭化物 (33) (式中、L = 結合) は、適切なカルボニル化合物 (31) の α -臭素化により調製することができるが、方法の要約については、例えば、“Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Function

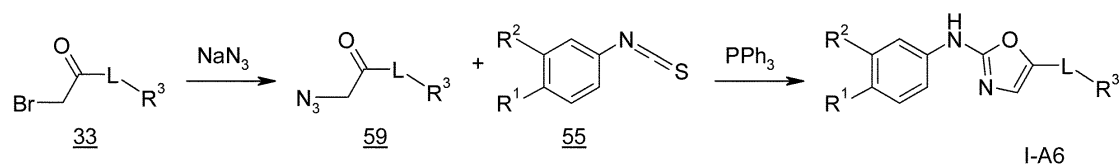
50

al Group Preparations” R.C. Larock, VCH Publishersを参照のこと。

【0140】

【化64】

スキーム22



10

Lは、結合を表す。

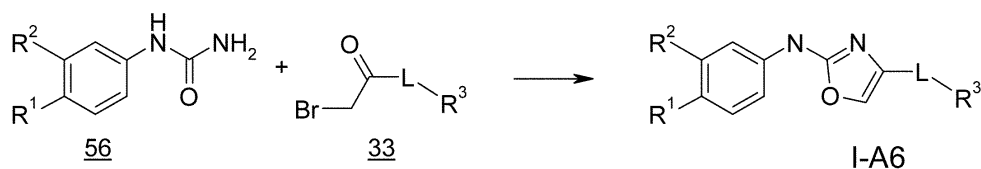
【0141】

オキサゾール (I-A6) (スキーム23を参照のこと) の合成は、例えば、DMF又はエタノールのような溶媒中で加熱することによる、適切な尿素 (56) との適切なα-ブロモカルボニル化合物 (33) (合成についてはスキーム22の説明を参照のこと) の縮合により達成できる。本反応はまた、M. Kidwai et al. Chemical Papers 2000, 54(4), 231-4に記載されるように、マイクロ波照射下でジクロロメタン中の酸化アルミニウムの存在下でも実施することができる (L = 結合について)。

【0142】

【化65】

スキーム23



20

Lは、結合を表す。

【0143】

オキサジアゾール (I-A8) (L = 結合、スキーム24を参照のこと) は、例えば、適切なイソチオシアン酸アシル (64) 及びアニリン (2) から調製することができる (例えば、T.G.M. Dhar et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3125-8により記載されるように)。イソチオシアン酸アシル (64) は、例えば、対応する酸から、例えば、塩化オキサリルでのその酸塩化物への変換と、例えば、チオシアン酸ナトリウムとの反応により得ることができる。チオ尿素 (65) は、MeI及びNaOHによりメチル化することができ、対応するS-メチルイソチオカルバモイル中間体が得られ、これをヒドロキシルアミンで処理することにより環化して、オキサジアゾール (I-A14) が得られる。

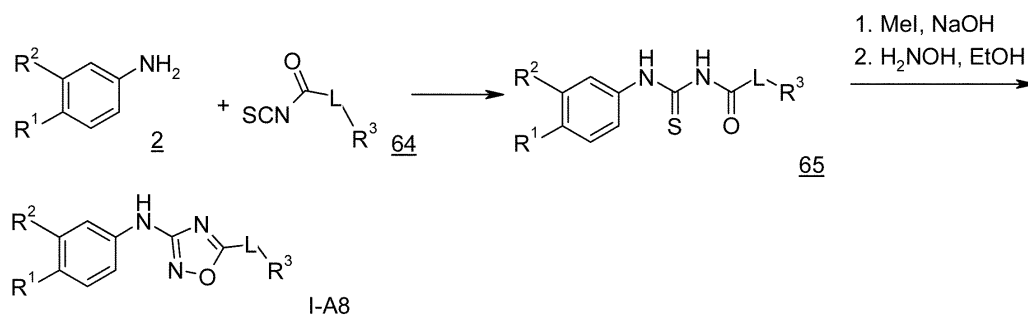
【0144】

30

40

【化 6 6】

スキーム 2 4



L は、結合を表す。

【0145】

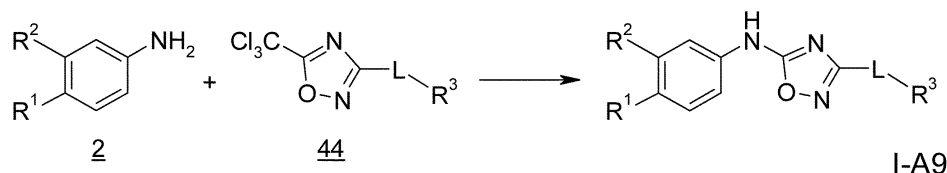
オキサジアゾール (I-A9) (スキーム 25 を参照のこと) は、例えば、I. Kumita et al. Nippon Noyaku Gakkaishi 2001, 26(1), 60-66 に記載されるように、例えば、2-トリクロロメチルオキサゾール (44) とのアニン (2) の反応 (例えば、エタノール中で加熱又は DMSO 中の DBU で) により調製することができる。化合物 (44) (式中、L = $-(CR^4)_2-$ 又は結合) は、例えば、ヒドロキシアミジン (43) から、スキーム 20 に記載されるように、又は J.W. Tilley et al. Helv. Chim. Acta 1980, 63, 832-840 により記載されるように、ヒドロキシアニジン (L = NR^4) から THF 中の無水トリクロロ酢酸での処理により調製することができる。

20

【0146】

【化 6 7】

スキーム 2 5

L は、 $-(CR^4)_2-$ 又は結合を表す。

【0147】

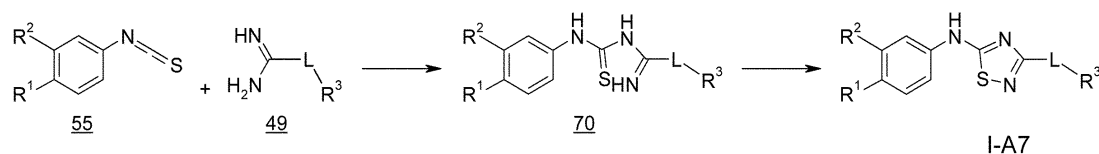
チアジアゾール (I-A7) (スキーム 26 を参照のこと) は、例えば、Y.-J. Wu et al. Tet. Lett. 2008, 49, 2869-71 により記載されるように、DMF 中のジイソプロピルエチルアミンの存在下での適切なアミジン (49) (L = $-(CR^4)_2-$ 又は結合) とのイソチオシアナート (55) の反応により調製することができ、チオ尿素 (70) が得られる。これらは、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) での処理により環化して、チアジアゾール (I-A7) が得られる。

40

【0148】

【化 6 8】

スキーム 2 6

L は、 $-(CR^4)_2-$ 又は結合を表す。

【0149】

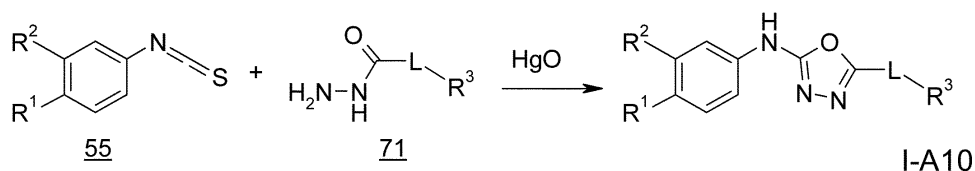
オキサジアゾール (I-A10) (スキーム 27 を参照のこと) は、例えば、溶媒としてのメタノール中の HgO の存在下、加熱下での化合物 (71) でのイソチオシアナート (55) の環化により調製することができる。ヒドラジド (71) (式中、 $L = - (C R^4_2)_n -$ 又は結合) は、対応する酸のその酸塩化物への変換と、ヒドラジンとの反応、又は CDI 若しくは EDC のようなカップリング剤の存在下でのヒドラジンとの対応する酸のカップリング、又は HBTU のようなカップリング剤の存在下でのカルバジン酸 tert-ブチルとの対応する酸のカップリングと、これに続く、例えば、TFA による tert-ブチルオキシカルボニル基の開裂のような、有機合成分野の当業者に知られている方法により容易に調製することができる。又は、対応するイソシアナート $O C N - R^3$ からはセミカルバジド (71) が得られる。

10

【0150】

【化 69】

スキーム 27



20

L は、 $- (C R^4_2)_n -$ 又は結合を表す。

【0151】

エステル (75) の合成は、以下のスキームに記述される。

2-アミノ-4-オキサゾールカルボン酸 (84) (スキーム 28 を参照のこと) は、市販されている。これをエステル化することができ、生成物 (85) は、パラジウム (0) 触媒作用下で適切なハロゲン化アリール (15) (例えば、臭化アリール) とカップリングすることにより、エステル (75e) を得ることができる。あるいは、2-クロロ-オキサゾール誘導体 (86) (WO 2007/131953) は、塩基性条件下で (例えば、水素化ナトリウムによる) アニリン (2) とカップリングさせることができる。

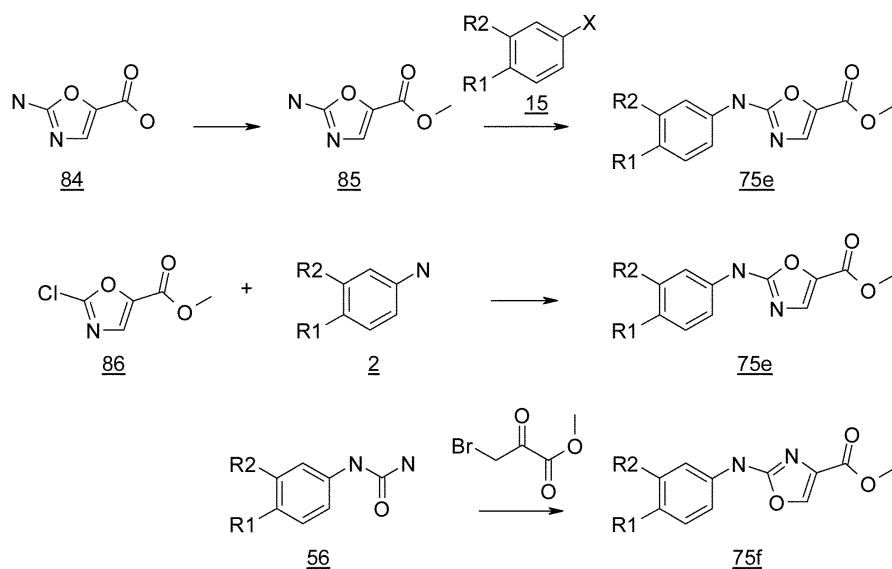
30

化合物 (75f) は、対応する尿素 (56) から、プロモピルビン酸エチルとの縮合により調製してもよい (WO 2007/141538)。

【0152】

【化 7 0】

スキーム 2 8



10

【0153】

アミノオキサジアゾール (88) (Prabhakar et al. Tetrahedron 1992, 48, 6335; H₂N(NOH)CCO₂Et とのシアン化臭素の反応により調製) は、上記と同じ方法でハロゲン化物 (15) とカップリングさせることにより、エステル (75m) を得ることができる (スキーム 29 を参照のこと)。

20

【0154】

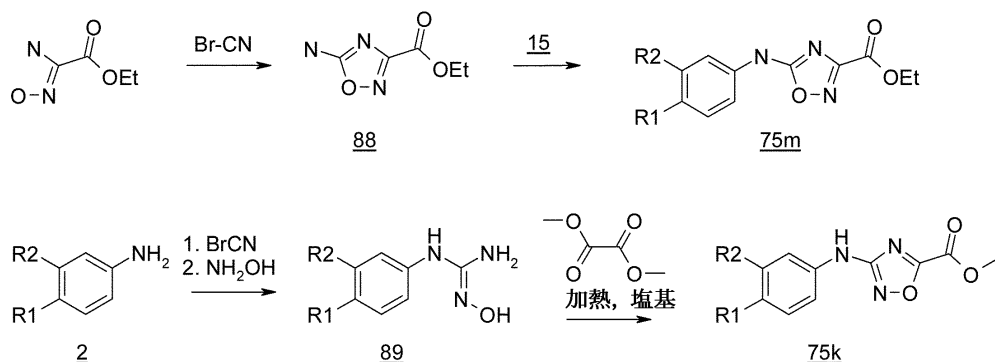
オキサジアゾール (75k) は、対応するアニリン (2) から、シアン化臭素とのカップリングによるシアナミドの形成、ヒドロキシルアミンとの反応、及びこれに続くシュウ酸エチルを用いたヒドロキシグアニジン (89) の環化、又は段階的に塩化オキサリルのモノメチルエステルとの反応と加熱下の塩基の存在下での縮合により調製することができる (WO 2008/064474)。

【0155】

30

【化 7 1】

スキーム 2 9



40

【0156】

トシル誘導体 (90) (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2003), 11(24), 5529-5537) は、加熱条件下又はパラジウム (0) 触媒作用下のいずれかで求核試薬 (アニリン (2)) と反応させることができ、チアジアゾール (75n) が得られる (スキーム 30 を参照のこと)。アミノチアジアゾール (93) は、アミジン (92) から調製することができ (EP 7470)、次に臭化アリール (15) とパラジウム (0) 触媒作用下で反応させることにより、チアジアゾール (75o) が得られる。あるいは、アミノ誘導体 (93) (EP 7470) から

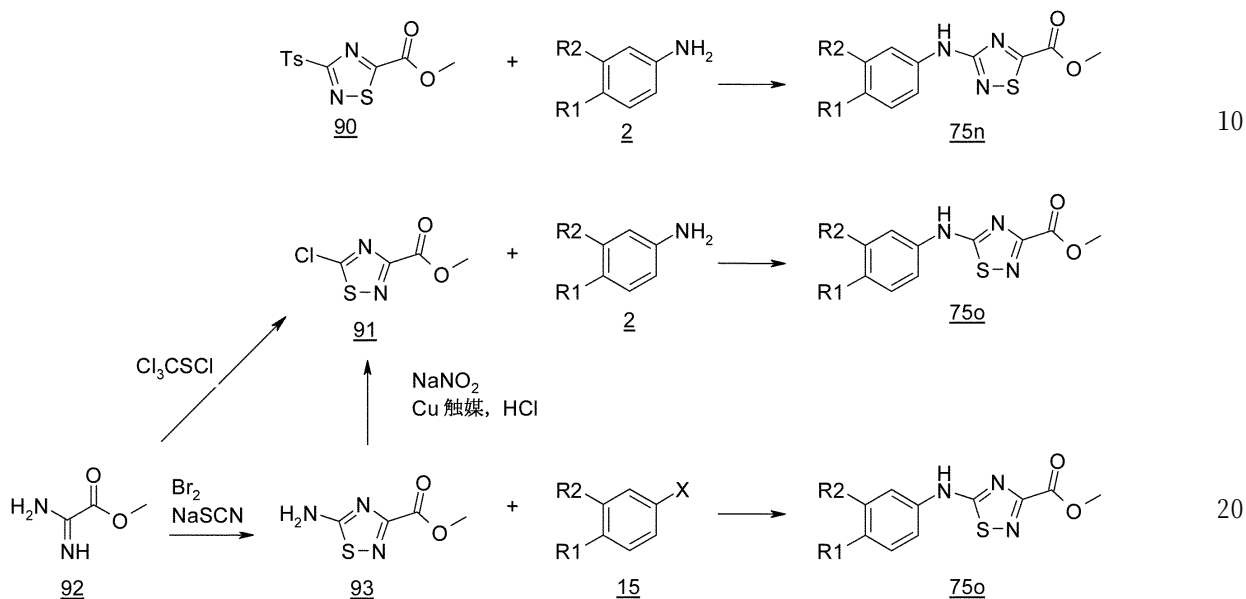
50

又はアミジン (92) (WO 2001/090095) からジアゾ化により調製されたクロローチアジアゾール (91) は、加熱下及び／又はパラジウム (0) 触媒条件下でアニリン (2) と反応させることにより、生成物 (75o) を得ることができる。

【0157】

【化72】

スキーム30



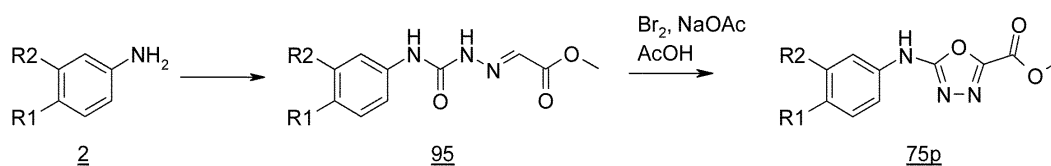
【0158】

オキサジアゾール (75p) は、ヒドラゾン (95) から、臭素による酸化的環化によって調製することができる (Werber, G. et. al J. Heterocycl.Chem., (1977) 14, 1385)。

【0159】

【化73】

スキーム31



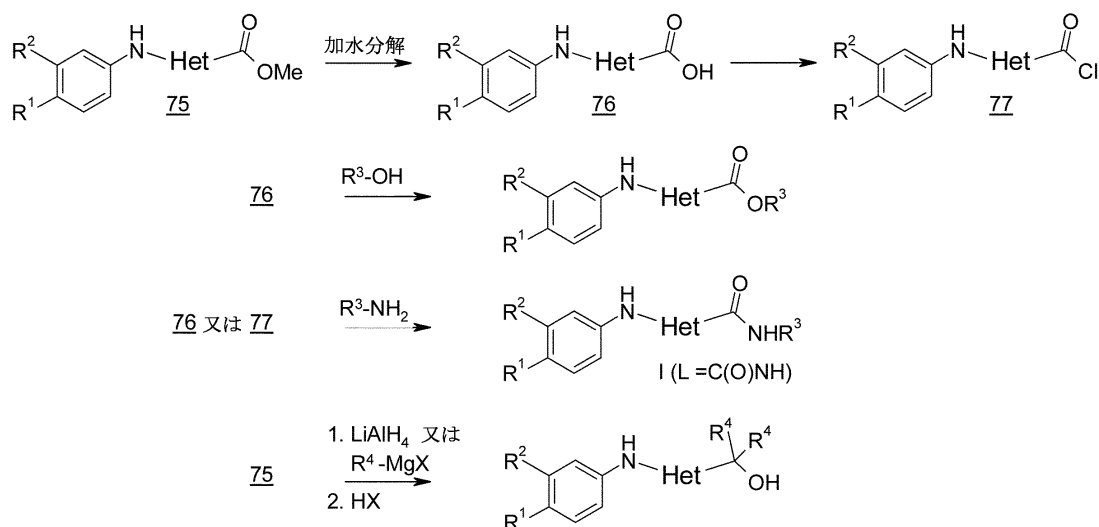
【0160】

一般式 (I) のある種の化合物は、対応するメチル又はエチルエステル (75) から調製することができる (スキーム32を参照のこと)。エステル (75) は、加水分解 (例えば、水及びエタノール中の水酸化カリウムによる) によりそのカルボン酸 (76) に、及びその酸塩化物 (77) (例えば、塩化チオニルによる) に変換することができる。エステルは、例えば、(75) からエステル交換により、又は (76) から適切なアルコール R^3-OH によるエステル形成により、調製することができる。式 (I) のアミド (式中、 $L=C(O)NH$) は、カルボン酸 (76) から、適切なアミン R^3-NH_2 とのカップリング (例えば、CDI又はEDCのようなカップリング剤の存在下) のような標準手順により、又は適切なアミン R^3-NH_2 との酸塩化物 (77) の反応から、調製することができる。式 (I) のアルコール (ただし $L=$ 結合であり、そして R^3 は、ヒドロキシにより置換されている低級アルキルである) は、エステル (75) から、例えば、水素化アルミニウムリチウム ($R^4=H$) との、又は例えば、グリニャール試薬との反応により調製することができる。

【0161】

【化 7 4】

スキーム 3 2



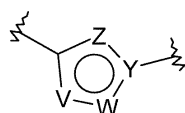
10

Het は、下記式：

【0162】

20

【化 7 5】



で示される。

【0163】

本化合物は、本明細書に後述の試験により調査した。

【0164】

30

γ-セクレターゼ試験法の説明

細胞 γ-セクレターゼ試験法

ヒト APP を過剰発現するヒト神経膠腫 H4 細胞を、10% FCS、0.2 mg/l ハイグロマイシン B を含有する IMDM 培地に入れて 30,000 細胞/ウェル/200 μl で 96 ウェルプレートに蒔き、そして試験化合物を加える前に 37℃、5% CO₂ で 2 時間インキュベートした。

【0165】

試験用化合物は、100% Me₂SO に溶解して、10 mM ストックソリューションを得た。典型的にはこれらの溶液 12 μl を更に IMDM 培地 (w/o FCS) 1000 μl で希釈した。その後の 1:1 希釈によって、10 点の用量反応曲線を得た。各希釈液 100 μl を 96 ウェルプレート中の細胞に加えた。ビヒクルのみ及び基準化合物を用いた適切な対照をこの試験法で用いた。Me₂SO の最終濃度は 0.4% とした。

40

【0166】

37℃、5% CO₂ で 2 時間インキュベーション後、Aβ₄₂ の検出のために上清 50 μl を丸底 96 ウェルポリプロピレンプレートに移した。アッセイ緩衝液 (50 mM トリス/Cl、pH 7.4、60 mM NaCl、0.5% BSA、1% ツイーン 20) 50 μl をウェルに加え、続いて検出抗体 (アッセイ緩衝液中ルテニル化 BAP 15、0.0625 μg/ml) 100 μl を加えた。アッセイプレートを加える前に捕捉抗体 (ビオチン化 6E10 抗体、1 μg/ml) 及びストレプトアビジンコーティング電磁ビーズ (Dynal M-280、0.125 mg/ml) のプレミックス 50 μl を室温で 1 時間プレインキュベートした

50

。アッセイプレートは、室温で3時間シェイカー上でインキュベートして、最後にBioveris M8 Analyserで製造業者の取扱説明書（Bioveris）に従って読みとった。

【0167】

化合物の毒性は、比色試験法（CellTiter 96TM AQアッセイ、Promega）により、製造業者の取扱説明書に従って化合物処理細胞の細胞生存試験でモニターした。簡単に述べると、Aβ42の検出用の細胞培養上清50μlを取り出した後、1×MTS／PES溶液20μlを細胞に加えて、37℃、5% CO₂で30分間インキュベートした。次に光学密度を490nmで記録した。

【0168】

Aβ42分泌の阻害のIC₅₀値は、XLfit 4.0ソフトウェア（IDBS）を用いて非線形回帰フィット解析法により算出した。

【0169】

好ましい化合物は、IC₅₀ < 1.0 (μM)を示す。下記リストには、Aβ42分泌の阻害に対するデータを記載している：

【0170】

【表1】

実施例番号	EC ₅₀ Aβ42 (μM)	実施例番号	EC ₅₀ Aβ42 (μM)
3	0.100	29	0.097
7	0.220	30	0.130
9	0.619	32	0.580
10	0.790	36	0.090
11	0.513	39	0.150
12	0.410	40	0.170
14	0.245	42	0.500
15	0.572	43	0.250
16	0.185	45	0.290
17	0.099	46	0.500
18	0.694	47	0.130
19	0.548	48	0.490
20	0.809	49	0.700
22	0.380	50	0.240
23	0.580	51	0.420
24	0.280	52	0.220
25	0.380	53	0.330
26	0.099	54	0.230
27	0.031	55	0.320

【0171】

式Iの化合物及び式Iの化合物の薬学的に許容されうる塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内に、例えば注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【0172】

式 I の化合物は、医薬製剤を製造するため、薬学的に不活性な無機又は有機担体と共に製剤化することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はそれらの塩などが、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤のための適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等である。しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、活性物質の性質に応じて、通常担体を必要としない。溶剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、グリセリン、植物油等である。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール等である。

【0173】

10

更に、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。それらは、その他の治療上有益な物質も更に含有することができる。

【0174】

式 I の化合物又は薬学的に許容されうるその塩及び治療上不活性な担体を含有する医薬もまた、式 I の化合物及び／又は薬学的に許容されうる酸付加塩の 1 種以上と、所望により、他の治療上有益な物質の 1 種以上とを、治療上不活性な担体の 1 種以上と共に、ガレヌス製剤にすることを含む調製方法と同様に、本発明の目的である。

【0175】

本発明によると、式 I の化合物、ならびに薬学的に許容されうるその塩は、アルツハイマー病のような A β 4 分泌の阻害に基づく疾患の抑制又は予防に有用である。

20

【0176】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然それぞれの具体的な症例における個々の要求に適応される。経口投与の場合、成人用の用量を一般式 I の化合物 1 日当たり約 0.01 mg～約 1000 mg、又は薬学的に許容されうるその塩を対応する量で変えることができる。1 日用量は、1 回量として又は分割量として投与してよく、加えて、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

【0177】

錠剤の処方（湿式造粒）

品目	成分	mg／錠剤			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I の化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	St a-R x 1500	6	6	6	30
4.	微晶質セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

30

【0178】

製造手順

1. 品目 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水で造粒する。
2. 顆粒を 50℃ で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
4. 品目 5 を加え、3 分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

40

【0179】

カプセルの処方

品目	成分	mg／カプセル			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I の化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	— — —
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70

50

4. タルク	1 0	1 5	1 0	2 5
5. ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	2 0 0	2 0 0	3 0 0	6 0 0

【0180】

製造手順

1. 品目1、2及び3を適切なミキサーで30分間混合する。
2. 品目4及び5を加え、3分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0181】

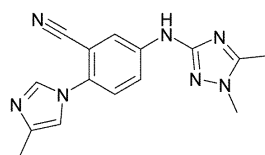
参考例1

10

[5-(1, 5-ジメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0182】

【化76】



【0183】

20

a) 5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

本化合物を、US 2006/0004013に記載のように、5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル及び4-メチルイミダゾールから調製した。

【0184】

b) [5-(1, 5-ジメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

ジオキサン5ml中の5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル(50mg、0.19mmol)、1, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン(45mg、0.40mmol)、ナトリウムフェノキシド(66mg、0.57mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム錯体(3mg、0.003mmol)及び4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン=キサントホス(7mg、0.012mmol)の混合物を、アルゴン下、80℃に2時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、生成物を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 9:1 v/vを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を黄色を帯びた固体(6mg、11%)として得た。MS I SN (m/e): 292.3 (100) [(M-H)⁻].

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (dxd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

【0185】

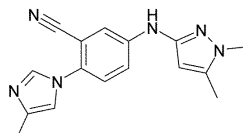
40

参考例2

5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0186】

【化77】



【0187】

50

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び 1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、黄色を帯びた固体 (収率 = 36%) として得た。MS I S P (m/e) : 293.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (dxd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

【0188】

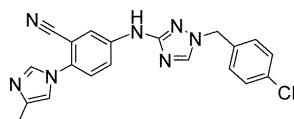
実施例 3

5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

10

【0189】

【化78】



【0190】

a) 1-(4-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

20

ナトリウム金属 (460 mg、20 mmol) をメタノール 30 ml に溶解し、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール (1.682 g、20 mmol) を加えた。得られた清澄な溶液を室温で 1 時間攪拌し、蒸発乾固して、ナトリウム塩を DMF 45 ml に懸濁した。DMF 5 ml 中の 4-クロロベンジルクロリド (3.221 g、20 mmol) の溶液を、前に得た激しく攪拌した懸濁液にゆっくりと加えた。室温で 3 時間後、濁った溶液を得て、これを 20 °C で一晩攪拌した。得られた混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、油性残留物をジクロロメタン 100 ml で処理した。不溶性物質を濾別し、濾液を濃縮し、褐色を帯びた油状物を得、これを放置して凝固させた。溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 98 : 2 v/v を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、不十分な分離の二つの位置異性体を得た。しかし、標記化合物の純粋な画分 (215 mg、5%) を、ジエチルエーテルで粉砕した後、無色の固体として得ることができた。MS I S P (m/e) : 209.0 及び 211.0 (100 及び 43) [(M+H)⁺]。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.11 (s ブロード, 2H)。

【0191】

b) 5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び 1-(4-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体 (収率 = 49%) として得た。MS I S P (m/e) : 390.2 及び 392.0 (100 及び 48) [(M+H)⁺]。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.07 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dxd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【0192】

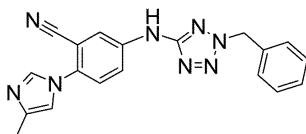
実施例 4

5-(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0193】

50

【化 7 9】



【0194】

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルアミン (Journal of the American Chemical Society 76, 923 (1954)) から調製した。標記化合物を、黄色を帯びた固体 (収率 = 29%) として得た。MS I S P (m/e) : 357. 1 (100) [(M+H)⁺]。

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.05-7.95 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

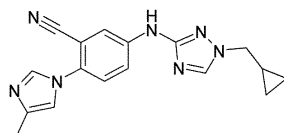
【0195】

参考例 5

5-(1-シクロプロピルメチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0196】

【化 8 0】



20

【0197】

a) 1-シクロプロピルメチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン

実施例 3 a) と同様にして、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール及びメタンスルホン酸シクロプロピルメチルエステル (Journal of the American Chemical Society 128, 3118 (2006)) から調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体 (収率 = 25%) として得た。MS I S P (m/e) : 138. 1 (100) [M⁺]。

【0198】

30

b) 5-(1-シクロプロピルメチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-シクロプロピルメチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、黄色を帯びた泡状物 (収率 = 45%) として得た。MS I S P (m/e) : 320. 1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.98 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H)。

【0199】

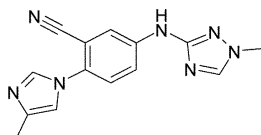
40

参考例 6

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-(1-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ)-ベンゾニトリル

【0200】

【化 8 1】



【0201】

50

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=36%)として得た。MS I S P (m/e): 280.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

【0202】

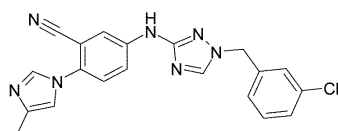
実施例 7

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

10

【0203】

【化82】



【0204】

a) 1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例 3 a) と同様にして、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール及び3-クロロベンジルクロリドから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=9%)として得た。MS I S P (m/e): 211.0及び209.0 (43及び100) [M⁺]。

20

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8.12 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (dxd, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)。

【0205】

b) 5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、黄色を帯びた固体(収率=64%)として得た。MS I S P (m/e): 390.1 (100) [(M+H)⁺]。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

【0206】

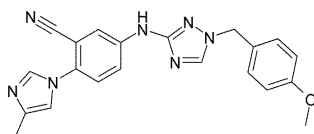
実施例 8

5-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0207】

【化83】

40



【0208】

a) 1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例 3 a) と同様にして、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール及び4-メトキシベンジルクロリドから調製した。標記化合物を無色の固体として得た、MS I S P (m/e): 205.2 (100) [(M+H)⁺]。

50

【0209】

b) 5-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル

【0210】

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル及び1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の油状物(収率=34%)として得た。MS I S P (m/e): 386.2 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.09 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (d, 3H).

10

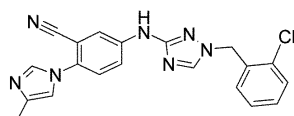
【0211】

実施例9

5-[1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル

【0212】

【化84】



20

【0213】

a) 1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例3a)と同様にして、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び2-クロロベンジルクロリドから調製した。標記化合物を無色の油状物(収率=11%)として得た。MS I S P (m/e): 209.0及び211.0 (100及び44) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.11 (s, 1H), 7.47 (dxd, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.19 (dxd, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.23 (s, 2H).

30

【0214】

b) 5-[1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル及び1-(2-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=11%)として得た。MS I S P (m/e): 390.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): (ppm) = 9.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dxd, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.31 (dxd, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

40

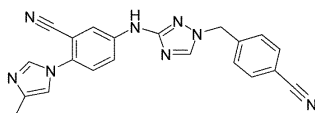
【0215】

実施例10

5-[1-(4-シアノベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)ベンズニトリル

【0216】

【化85】



50

【0217】

a) 4-(3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール (883 mg, 10.5 mmol) を、アルゴン雰囲気下、DMF (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55%, 436 mg, 10 mmol) を室温で少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にα-ブロモトルニトリル (1.96 g, 10 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応の完了をTLCで確認後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル及び水で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。CH₂Cl₂/MeOH 100:0~90:10; 100 gのシリカゲルカラムで35分間、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体650 mg (収率: 32.6%) を得た。

MS ISP (m/e): 200.2 (100) [(M+H)⁺].

【0218】

b) 5-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び4-(3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルから調製した。標記化合物をオフホワイトの固体 (収率=36%) として得た。MS ISP (m/e): 381.2 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.94 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 4H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

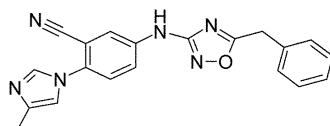
【0219】

実施例11

5-(5-ベンジル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0220】

【化86】



【0221】

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び5-ベンジル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミン (Zeitschrift für Chemie 14, 94 (1974)) から調製した。標記化合物を明黄色の固体 (収率=41%) として得た。MS ISP (m/e): 357.1 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.89 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.22-7.04 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

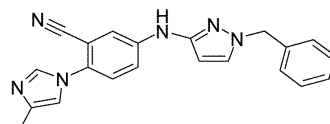
【0222】

実施例12

5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0223】

【化87】



【0224】

10

20

30

40

50

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を黄色の固体(収率=74%)として得た。MS I S P (m/e): 355.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.66-7.63 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 7H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

【0225】

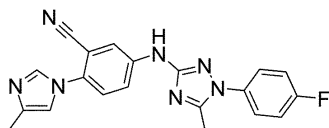
実施例 13

5-[1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

10

【0226】

【化88】



【0227】

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (Gazzetta Chimica Italiana 29, 105 (1899) と同様に調製した) から調製した。標記化合物を、僅かに褐色を帯びた固体(収率=24%)として得た。MS I S P (m/e): 374.1 (100) [(M+H)⁺]。

20

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.99 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (dxd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0228】

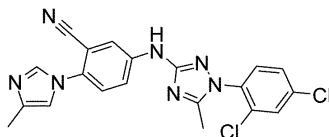
実施例 14

5-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

30

【0229】

【化89】



【0230】

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (Gazzetta Chimica Italiana 29, 105 (1899) と同様に調製した) から調製した。標記化合物を、僅かに褐色を帯びた固体(収率=54%)として得た。MS I S P (m/e): 424.2 及び 426.0 (100 及び 76) [(M+H)⁺]。

40

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 10.00 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.18 (d; 1H), 7.52 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

【0231】

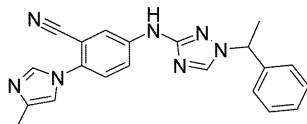
実施例 15

2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(1-フェニル-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

【0232】

50

【化 9 0】



【0233】

a) 1-(1-フェニル-エチル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン

実施例 3 a) と同様にして、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール及び(1-ブロモエチル)ベンゼンから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=10%)として得た。MS I S P (m/e): 189. 2 (100) [(M+H)⁺].

10

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 5.41 (qa, 1H), 5.23 (s, 2H), 1.72 (d, 3H).

【0234】

b) 2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(1-フェニル-エチル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(1-フェニル-エチル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、黄色を帯びた固体(収率=48%)として得た。MS I S P (m/e): 370. 2 (100) [(M+H)⁺].

20

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 5.66 (qa, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (d, 3H).

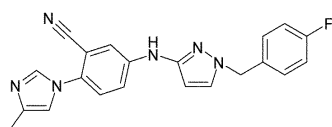
【0235】

実施例 1 6

5-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0236】

【化 9 1】



30

【0237】

a) 1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン

実施例 10 a) と同様にして、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-フルオロベンジルブロミドから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=34%)として得た。MS I S P (m/e): 192. 2 (100) [(M+H)⁺].

【0238】

b) 5-[1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

40

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、黄色を帯びた油状物(収率=75%)として得た。MS I S P (m/e): 373. 2 (100) [(M+H)⁺].

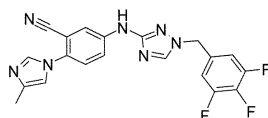
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) = 7.69 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

【0239】

実施例 1 7

50

2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル
【0240】
【化92】



【0241】

a) 1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン

10

実施例3a)と同様にして、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び3,4,5-トリフルオロベンジルブロミドから調製した。標記化合物の純粋な画分を無色の固体(収率=4%)として得た。MS I S P (m/e): 229.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H), 7.23 (t ブロード, 2H), 5.32 (s ブロード, 2H), 5.12 (s, 2H).

【0242】

b) 2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

20

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル)-ベンゾニトリルから調製した。標記化合物を無色の固体(収率=30%)として得た。MS I S P (m/e): 410.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.94 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

【0243】

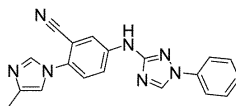
実施例18

30

2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-(1-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ)-ベンゾニトリル

【0244】

【化93】



【0245】

a) 1-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン

40

本化合物を5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルアミン(Journal of Organic Chemistry 28, 1812 (1963))及びアニリンから、Ruccia et al., Journal of Heterocyclic Chemistry 8, 137 (1971)に記載の転位を経由して、調製した。標記化合物を、僅かに褐色を帯びた固体として収率87%で単離した。MS I S P (m/e): 161.2 (100) [(M+H)⁺]

【0246】

b) 2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-(1-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ)-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルア

50

ミンから調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体（収率＝64％）として得た。MS I S P (m/e) : 340.4 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 10.19 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.98 (dxd, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).

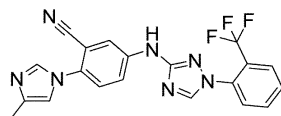
【0247】

実施例19

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

【0248】

【化94】



【0249】

a) 1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例18a)と同様にして、5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミン及び2-アミノベンゾトリフルオリドから調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体として収率94％で得た。MS I S P (m/e) : 229.2 (64) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.57 (s, 2H).

【0250】

b) 2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体（収率＝77％）として得た。MS I S P (m/e) : 410.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.00-7.75 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

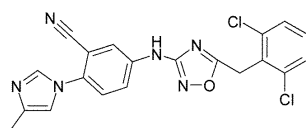
【0251】

実施例20

5-[5-(2, 6-ジクロロベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0252】

【化95】



【0253】

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び5-(2, 6-ジクロロベンジル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルアミン (M.J. Dimsdale, J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 37-41) から調製した。標記化合物を白色の固体（収率＝17％）として得た。MS I S P (m

10

20

30

40

50

／e) : 425.1 及び 426.9 (100 及び 84) $[(M+H)^+]$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.87-7.86 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.42-7.24 (m, 4H), 7.00 (bs, 1H), 6.94 (bs, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

【0254】

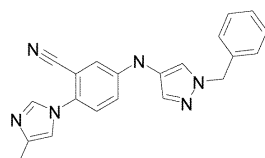
実施例 21

5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0255】

【化96】

10



【0256】

a) 1-ベンジル-4-ニトロ-1H-ピラゾール

脱水DMF (5ml) 中の4-ニトロ-1H-ピラゾール (283mg、2.5mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下、NaH (120mg、2.75mmol) を0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、再び0℃に冷却し、その後ベンジルブロミド (300μl、2.5mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、生成物を、ヘプタン/酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を明黄色の油状物 (484mg、95%) として得た。MS I S P (m/e) : 226.3 (100) $[(M+Na)^+]$ 。

20

【0257】

b) 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルアミン

1-ベンジル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (33mg、0.162mmol) と10% Pd/C (10mg) の混合物を、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒を濾別し、メタノールで洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を暗褐色の油状物 (27.4mg、97%) として得た。MS I S P (m/e) : 174.23 (100) $[(M+H)^+]$ 。

30

【0258】

c) 5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルアミンから調製した。標記化合物を黄色の油状物 (収率=40%) として得た。MS I S P (m/e) : 355.2 (100) $[(M+H)^+]$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 5.37 (bs, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.29 (m, 3H).

40

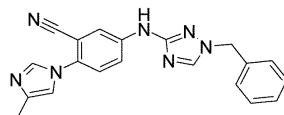
【0259】

実施例 22

5-(1-ベンジル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0260】

【化 9 7】



【0 2 6 1】

a) 1-ベンジル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン

実施例 3 a) と同様にして、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール及びベンジルプロミドから調製した。標記化合物を無色の固体（収率=14%）として得た。MS I S P (m/e): 175. 3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 5.11 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 8.10 (s, 1H).

10

【0 2 6 2】

b) 5-(1-ベンジル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-ベンジル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を白色の固体（収率=25%）として得た。MS I S P (m/e): 356. 1 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

20

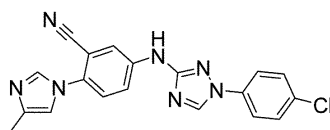
【0 2 6 3】

実施例 2 3

5-[1-(4-クロロフェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0 2 6 4】

【化 9 8】



30

【0 2 6 5】

a) 1-(4-クロロフェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン

実施例 1 8 a) と同様にして、5-フェニル-1H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルアミン及び4-クロロアニリンから調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体（収率=54%）として得た。MS I S P (m/e): 195. 1 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.00 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 5.20 (s ブロード, 2H).

40

【0 2 6 6】

b) 5-[1-(4-クロロフェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(4-クロロフェニル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体（収率=18%）として得た。MS I S P (m/e): 376. 2 (100) 及び 378. 2 (35) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 10.20 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.

50

98 (dxd, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 2.18 (s, 3H).

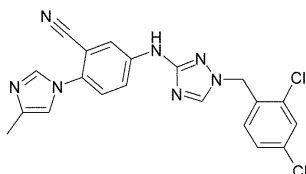
【0267】

実施例 24

5-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0268】

【化99】



10

【0269】

実施例 1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (ART-CHEM) から調製した。標記化合物を無色の固体 (収率=67%) として得た。MS I S P (m/e): 424.1 (100) 及び 426.0 (81) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (dxd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

20

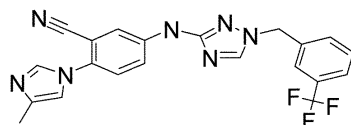
【0270】

実施例 25

2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-5-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

【0271】

【化100】



30

【0272】

実施例 1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を白色の固体 (収率=51%) として得た。MS I S P (m/e): 424.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.06-8.05 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.31 (m, 3H).

40

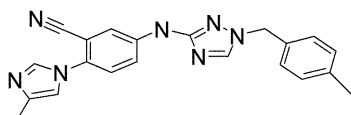
【0273】

実施例 26

5-[1-(4-メチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0274】

【化101】



50

【0275】

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(4-メチル-ベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を白色の固体(収率=50%)として得た。MS I S P (m/e): 370.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.08-8.07 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

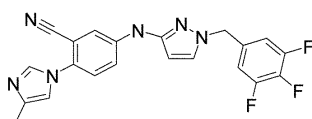
【0276】

実施例27

2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

【0277】

【化102】



【0278】

a) 1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン

実施例10a)と同様にして、3-アミノ-1H-ピラゾール及び3,4,5-トリフルオロベンジルブロミドから調製した。標記化合物を褐色の油状物(収率=31%)として得た。MS I S P (m/e): 228.2 (100) [(M+H)⁺]。

【0279】

b) 2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-5-[1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を白色の固体(収率=56%)として得た。MS I S P (m/e): 409.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.71-7.70 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 6.01-6.00 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.31 (m, 3H)。

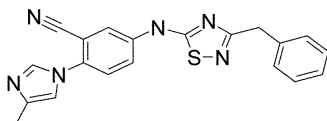
【0280】

実施例28

5-(3-ベンジル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0281】

【化103】



【0282】

a) 3-ベンジル-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール

ジクロロメタン(10ml)中の2-フェニル-アセトアミジン塩酸塩(1.078g、6mmol)の懸濁液に、ペルククロメチルメルカプタン(0.61ml、5mmol)を、シリンジを介して加えた。混合物を氷メタノール浴中で-10℃に冷却し、水(3ml)中の水酸化ナトリウム(1.2g、30mmol)の溶液を、温度を-8℃以下に保持しながら滴下し

10

20

30

40

50

た。滴下が完了した後、混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水相をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、溶媒を蒸発させた。残留物を、溶離剤としてヘプタン／酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を橙色の液体(0.779g、62%)として得た。MS I S P (m/e): 211.0 (100) [(M+H)⁺]

【0283】

b) 3-ベンジル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミン

アンモニア (MeOH中2N、2ml) 中の3-ベンジル-5-クロロ- [1, 2, 4] チアジアゾール (105mg、0.5mmol) の混合物を圧力管中で50℃にて5時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンで希釈し、白色の固体(塩化アンモニウム)を濾別し、濾液を濃縮し、次にジクロロメタン／メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を明黄色の液体(40mg、41%)として得た。MS I S P (m/e): 192.1 (100) [(M+H)⁺]

【0284】

c) 5-(3-ベンジル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンズニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンズニトリル及び3-ベンジル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミンから調製した。標記化合物を白色の固体(収率=21%)として得た。MS I S P (m/e): 373.1 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.47 (m, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.42-7.23 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.32 (m, 3H).

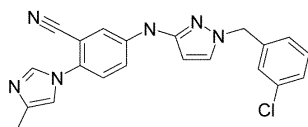
【0285】

実施例29

5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンズニトリル

【0286】

【化104】



【0287】

a) 1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン

実施例10a)と同様にして、3-アミノ-1H-ピラゾール及び3-クロロベンジルブロミドから調製した。標記化合物を褐色の油状物(収率=11%)として得た。MS I S P (m/e): 208.0 (100) [(M+H)⁺]

【0288】

b) 5-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンズニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンズニトリル及び1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を明黄色の固体(収率=56%)として得た。MS I S P (m/e): 389.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.67-7.66 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 5.99-5.98 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.30 (m, 3H).

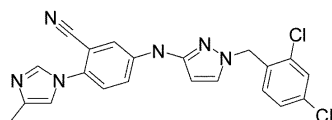
【0289】

実施例30

5- [1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 1H-ピラゾール-3-イルアミノ] - 2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル

【0290】

【化105】



【0291】

a) 1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 1H-ピラゾール-3-イルアミン

10

実施例10a)と同様にして、3-アミノ-1H-ピラゾール及び2, 4-ジクロロベンジルプロミドから調製した。標記化合物を明黄色の固体 (収率=52%) として得た。

MS I S P (m/e) : 242. 2 (100) [(M+H)⁺]

【0292】

b) 5- [1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 1H-ピラゾール-3-イルアミノ] - 2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - ベンゾニトリル及び1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を明黄色の固体 (収率=72%) として得た。MS

I S P (m/e) : 423. 1 (100) [(M+H)⁺]

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.72-7.71 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.98-5.97 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.30 (m, 3H).

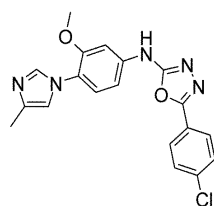
【0293】

実施例31

[5- (4-クロロフェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - [3-メトキシ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) - フェニル] - アミン

【0294】

【化106】



30

【0295】

a) 1- (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) - 4-メチル-1H-イミダゾール

DMSO (0. 86ml) 中の2-クロロ-5-ニトロアニソール (187mg、1mmol)、4-メチル-1H-イミダゾール (335mg、4mmol)、及び水酸化カリウム (99mg、1. 5mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、80℃で5時間攪拌した。20℃に冷却した後、反応物を氷水に注いだ。沈殿物が生じ、懸濁液を15分間攪拌した。固体を濾別し、水で洗浄し、ジクロロメタンに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色の固体を得た。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (19:1 v/v) を溶離剤として用いるシリカゲルで精製して、標記化合物 (106mg、45%) を淡黄色の固体として得た。あるいは、生成物をジエチルエーテルを用いて粗物質から結晶化することもできる。MS I S P (m/e) : 234. 3 (100) [(M+H)⁺]

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.97 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

【0296】

50

b) 3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミン
 エタノール (110 ml) に溶解した 1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (2.52 g, 10.8 mmol) を、水素雰囲気下、10% パラジウム担持炭 (0.25 g) の存在下で 20℃ にて 3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液の溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (19:1 v/v) を溶離剤として用いるシリカゲルで精製した。生成物を含む画分をジエチルエーテルに懸濁し、15 分間攪拌し、濾過し、乾燥させて、標記化合物 (1.72 g, 78%) を黄色の固体として得た。MS I S P (m/e): 204.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.48 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

【0297】

c) 1, 3-ビス-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオウレア

エタノール 5 ml 中の 3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミン (0.5 g, 2.46 mmol) の懸濁液を、トリエチルアミン (0.37 ml, 2.46 mmol) 及び二硫化炭素 (1.87 g, 24.6 mmol) で処理した。混合物を氷浴で冷却し、エタノール 1 ml 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (0.53 g, 2.44 mmol) の溶液をゆっくりと加え、続いて 4-ジメチルアミンピリジン 5 mg を加えた。約 2 時間後、ガスの発生が停止し、反応混合物を減圧下で濃縮して、ジエチルエーテルで希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、標記化合物を、褐色を帯びた固体 (0.418 g, 38%) として得た。MS I S P (m/e): 449.1 (45) [(M+H)⁺].

【0298】

d) [5-(4-クロロ-フェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

メタノール 5 ml 中の酸化水銀 (II) (97 mg, 0.45 mmol) の溶液を、1, 3-ビス-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオウレア (200 mg, 0.45 mmol) 及び 4-クロロ-ベンゾヒドラジド (76 mg, 0.45 mmol) で処理した。得られた混合物を 3 時間還流し、濃縮して、酢酸エチルで粉碎した。懸濁液を濾過し、酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、標記化合物を、褐色を帯びた固体 (14 mg, 8%) として得た。MS I S P (m/e): 382.3 (100) 及び 384.1 (37) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9.87 (s ブロード, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.70 (d, 1H); 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (dxd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

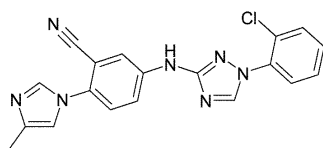
【0299】

実施例 32

5-[1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0300】

【化107】



【0301】

a) 1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例 18 a) と同様にして、5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-

10

20

30

40

50

イルアミン及び2-クロロアニリンから調製した。標記化合物を褐色を帯びた固体（収率＝61％）として得た。MS I S P (m/e) : 195.1 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.22 (s, 1H), 7.65-7.35 (m, 4H), 4.22 (s ブロード, 2H).

【0302】

b) 5-[1-(2-クロロフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(2-クロロフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体（収率＝27％）として得た。MS I S P (m/e) : 374.3 (100) [(M+H)⁺]

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9.61 (s ブロード, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.92 (dxd, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

【0303】

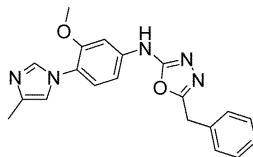
実施例33

(5-ベンジル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

【0304】

【化108】

20



【0305】

実施例31d)と同様にして、1,3-ビス-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオウレア及びフェニル酢酸ヒドラジド（収率＝7％）から調製した。MS I S P (m/e) : 362.3 (100) [(M+H)⁺]

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9.25 (s ブロード, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (dxd, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【0306】

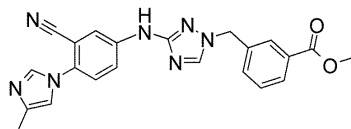
実施例34

3-{3-[3-シアノ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル

【0307】

【化109】

40



【0308】

a) 3-(3-アミノ-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル

実施例3a)と同様にして、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及びメチル-3-(ブロモメチル)ベンゾアートから調製した。標記化合物を無色の固体（収率＝8％）として得た。MS I S P (m/e) : 233.1 (100) [(M+H)⁺]

50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.02 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.21 (s ブロード, 2H), 3.92 (s, 3H).

【0309】

b) 3- { 3- [3-シアノ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) -フェニルアミノ] - [1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチル } -安息香酸メチルエステル

実施例 1 b) と同様にして、5-ブロモ-2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) -ベンゾニトリル及び3- (3-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチル) -安息香酸メチルエステルから調製した。標記化合物を無色の固体 (収率=40%) として得た。MS I S P (m/e) : 414. 3 (100) [(M+H)⁺]。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.10-8.00 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dxd, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

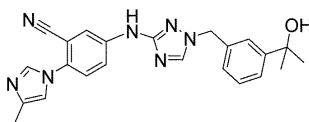
【0310】

実施例 3 5

5- { 1- [3- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -ベンジル] -1H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ } -2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) -ベンゾニトリル

【0311】

【化110】



【0312】

THF 4ml中の3- { 3- [3-シアノ-4- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) -フェニルアミノ] - [1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチル } -安息香酸メチルエステル (65mg, 0.16mmol) の懸濁液を氷浴で冷却し、THF中のメチルマグネシウムクロリドの3M溶液0.32ml (0.98mmol) で処理した。反応混合物をゆっくりと温め、室温で2時間攪拌した。加水分解し、酢酸エチルで抽出し、粗生成物を得て、これを、ジエチルエーテルで粉砕することにより精製して、標記化合物を無色の固体 (35mg; 収率=54%) として得た。MS I S P (m/e) : 414. 4 (100) [(M+H)⁺]。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.08 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

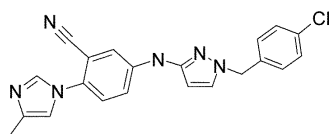
【0313】

実施例 3 6

5- [1- (4-クロロ-ベンジル) -1H-ピラゾール-3-イルアミノ] -2- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) -ベンゾニトリル

【0314】

【化111】



【0315】

a) 1- (4-クロロ-ベンジル) -1H-ピラゾール-3-イルアミン

実施例 10 a) と同様にして、3-アミノ-1H-ピラゾール及び2, 4-ジクロロベンジルブロミドから調製した。標記化合物を明黄色の固体 (収率=29%) として得た。MS I S P (m/e) : 208. 0 (100) [(M+H)⁺]。

【0316】

b) 5-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

実施例1b)と同様にして、5-ブromo-2-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を明黄色の固体(収率=28%)として得た。MS I S P (m/e): 389.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.68-7.67 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.39-7.17 (m, 7H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.20 (bs, 1H), 5.98-5.97 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.30 (m, 3H).

10

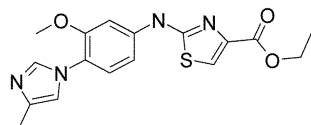
【0317】

参考例37

2-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0318】

【化112】



20

【0319】

a) [3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオウレア

THF (30ml)中の3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミン(500mg, 2.46mmol)の溶液に、ベンゾイルイソチオシアナート(0.366ml, 2.583mmol)を0℃でゆっくりと加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール(50ml)に溶解した。水(23ml)中の炭酸カリウム(1.02g, 7.38mmol)の溶液を室温で滴下し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、水(10ml)を加え、室温で1時間攪拌した。固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄して、真空下で乾燥させた。ジエチルエーテルで粉砕した後、標記化合物を明黄色の固体(490mg, 76%)として得た。MS I S P (m/e): 263.1 (100) [(M+H)⁺]。

30

【0320】

b) 2-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

EtOH (3ml)中の[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオウレア(131mg, 0.50mmol)及びブロモピルビン酸エチル(74μl, 0.50mmol)の懸濁液を、60℃で18時間攪拌した。固体を濾別し、冷EtOHで洗浄し、次に真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体(130mg, 72%)として得た。MS I S P (m/e): 359.1 (100) [(M+H)⁺]。

40

¹H NMR ((CD₃)₂CO, 300 MHz): δ (ppm) = 10.85 (s, 1H), 9.29 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 1.30 (t, 3H)。

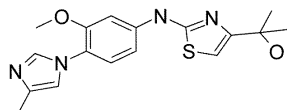
【0321】

参考例38

2-{2-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-4-イル}-プロパン-2-オール

【0322】

【化 1 1 3】



【0 3 2 3】

脱水THF（2ml）中の2-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-4-カルボン酸エチルエステル（20mg、0.056mmol）の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（THF中3M溶液、93μl、0.279mmol）を0℃で加え、0℃で2時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で注意深くクエンチした。水相をジエチルエーテルで3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン/メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を明褐色の油状物（14.4mg、75%）として得た。MS I S P（m/e）：345.1（100）[（M+H）⁺]

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.21 (bs, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.7 (bs, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.61 (s, 6H).

【0 3 2 4】

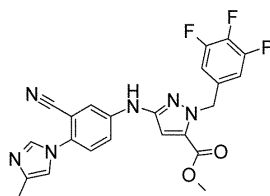
実施例 39

20

5-[3-シアノ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

【0 3 2 5】

【化 1 1 4】



30

【0 3 2 6】

a) 5-ニトロ-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

アセトニトリル15ml中のメチル-3-ニトロ-1-H-ピラゾール-5-カルボキシラート（ART-CHEM）（600mg、3.5mmol）、3,4,5-トリフルオロメチルベンジルブロミド（789mg、3.5mmol）及び炭酸セシウム（1.37g、4.2mmol）の混合物を60℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、加水分解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで粉砕して、標記化合物を無色の固体（698mg、収率=63%）として得た。MS I S P（m/e）：333.1（100）[（M+NH₄）⁺]

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.43 (s, 1H), 7.04 (t, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

【0 3 2 7】

b) 5-アミノ-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

メタノール12ml中の5-ニトロ-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル（649mg、2.1mmol）の懸濁液に、10%パラジウム担持炭100mgを加え、混合物を室温及び常圧で1.5時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、標記化合物を無色の固体（47mg、収率=80%）と

50

して得た。MS I S P (m/e) : 286.0 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.87 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0328】

c) 5-[3-シアノ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

実施例1b)と同様にして、5-ブロモ-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル及び5-アミノ-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルから調製した。標記化合物を無色の固体 (収率=15%)として得た。MS I S P (m/e) : 467.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.42 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.63 (dxd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

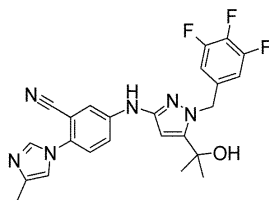
【0329】

実施例40

5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【0330】

【化115】



【0331】

実施例35と同様にして、5-[3-シアノ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル及びメチルマグネシウムクロリドから調製した。標記化合物を、黄色を帯びたガム状物 (収率=27%)として得た。MS I S P (m/e) : 467.2 (100)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.63 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (t, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

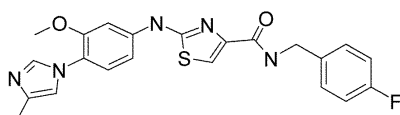
【0332】

実施例41

2-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸4-フルオロベンジルアミド

【0333】

【化116】



【0334】

a) 2-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸

10

20

30

40

50

2-〔3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ〕-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (210mg、0.586mmol)、KOH (水中3M、11721、3.52mmol) 及びエタノール (3ml) の混合物を、90℃に12時間加熱し、次に0℃に冷却した。HCl水溶液 (1N) をpH7まで加えた。溶媒を蒸発させ、トルエンを残留物に加え、再度蒸発させて、標記化合物を明褐色の固体 (450mg (純度43%)、100%) として得た。MS I S P (m/e) : 331.1 (100) [(M+H)⁺]。

【0335】

b) 2-〔3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ〕-チアゾール-4-カルボン酸4-フルオロベンジルアミド

ジクロロメタン (2ml) 中の2-〔3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ〕-チアゾール-4-カルボン酸 (61.5mg、純度43%、0.080mmol) の懸濁液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (24.5mg、0.128mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (19.6mg、0.128mmol)、トリエチルアミン (30.0mg、0.296mmol) 及びジクロロメタン (1ml) 中の4-フルオロベンジルアミン (12mg、0.096mmol) の溶液を加えた。室温で12時間後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (24.5mg、0.128mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (19.6mg、0.128mmol)、トリエチルアミン (30.0mg、0.296mmol) 及びジクロロメタン (1ml) 中の4-フルオロベンジルアミン (12mg、0.096mmol) の溶液を再度加えた。室温で12時間後、反応混合物を、そのままジクロロメタン/メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物をオフホワイトの泡状物 (23.0mg、66%) として得た。MS I S P (m/e) : 438.2 (14) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.64-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39-7.19 (m, 6H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.57 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (m, 3H)。

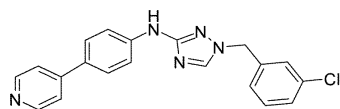
【0336】

実施例42

1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-(4-ピリジン-4-イル-フェニル)-アミン

【0337】

【化117】



【0338】

実施例1b)と同様にして、4-(4-ブロモフェニル)-ピリジン (Journal of Medicinal Chemistry, 42, 3572-3587 (1999)) 及び実施例7a)からの1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を僅かに黄色の固体 (収率=39%) として得た。MS I S P (m/e) : 362.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.53 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 5.36 (s, 2H)。

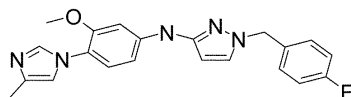
【0339】

実施例43

[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

【0340】

【化 1 1 8】



【0 3 4 1】

ジオキサン（2 ml）中の 1-（4-ブロモ-2-メトキシフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール（WO 2 0 0 9 0 7 6 3 5 2、実施例 1；50 mg、0.19 mmol）、1-（4-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-3-イルアミン（45 mg、0.40 mmol）、ナトリウムフェノキシド（35 mg、0.57 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体（3 mg、0.003 mmol）及び 4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン=キサントホス（7 mg、0.012 mmol）の混合物を、アルゴン雰囲気下、マイクロ波で 130℃に 15 分間加熱した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、生成物を、ジクロロメタン/メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を明黄色の固体（収率=42%）として得た。MS I S P (m/e) : 378.4 (100) [(M+H)⁺]

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.56 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 4H), 6.82 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99-5.98 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29-2.28 (m, 3H).

20

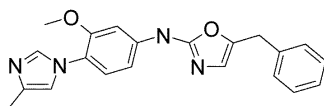
【0 3 4 2】

実施例 4 4

（5-ベンジルーオキサゾール-2-イル）-〔3-メトキシ-4-（4-メチル-イミダゾール-1-イル）-フェニル〕-アミン

【0 3 4 3】

【化 1 1 9】



【0 3 4 4】

30

a) 2-ブロモ-3-フェニルプロピオンアルデヒド

ジクロロメタン中の 3-フェニルプロピオンアルデヒド（13.4 g、純度 90%、0.09 mol）の溶液に、臭素（13.7 g、0.085 mol）を 0℃でゆっくりと加えた。室温で 12 時間後、溶媒を蒸発させ、粗標記化合物（26.0 g（純度約 60%）、81%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9.46 (s, 1H), 7.37-7.20 (m), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H).

【0 3 4 5】

b) 5-ベンジルーオキサゾール-2-イルアミン

40

エタノール（300 ml）中の 2-ブロモ-3-フェニルプロピオンアルデヒド（26.0 g、純度 60%、0.0732 mol）の溶液に、尿素（14.66 g、0.244 mol）を加え、反応混合物を 90℃に 12 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液（2 N）及び水で洗浄した。有機相を塩酸水溶液（2 N）で 3 回抽出した。合わせた水相を水酸化ナトリウム水溶液（2 N）で pH 10 に調整し、次にジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン/メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物を黄色の固体（1.78 g、14%）として得た。MS I S P (m/e) : 175.2 (100) [(M+H)⁺]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.34-7.22 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 4.60 (bs, 2H), 3.85 (s, 2H).

50

【0346】

c) (5-ベンジル-オキサゾール-2-イル) - [3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル] - アミン

実施例43と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール及び5-ベンジル-オキサゾール-2-イルアミンから調製した。標記化合物を黄色の固体(収率=22%)として得た。MS I S P (m/e): 361.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.60-7.59 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29-2.28 (m, 3H).

10

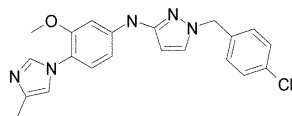
【0347】

実施例45

[1-(4-クロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル] - [3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル] - アミン

【0348】

【化120】



20

【0349】

実施例43と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール及び1-(4-クロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を黄色の液体(収率=41%)として得た。MS I S P (m/e): 394.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.56 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.99-5.98 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.29-2.28 (m, 3H).

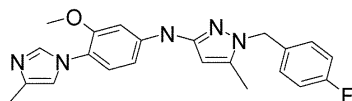
【0350】

実施例46

[1-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] - [3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル] - アミン

【0351】

【化121】



30

【0352】

a) 1-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン

40

実施例10a)と同様にして、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン及び4-フルオロベンジルブロミドから調製した。標記化合物を白色の固体(収率=14%)として得た。MS I S P (m/e): 206.1 (100) [(M+H)⁺]。

【0353】

b) [1-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] - [3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル] - アミン

実施例43と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール及び1-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を明黄色の油状物(収率=41%)とし

50

て得た。MS I S P (m/e) : 392. 2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57-7.56 (m, 1H), 7.16-6.98 (m, 6H), 6.82 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29-2.28 (m, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0354】

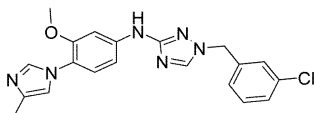
実施例47

[1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

【0355】

【化122】

10



【0356】

実施例1b)と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール(WO2009076352)及び実施例7a)からの1-(3-クロロベンジル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を僅かに黄色の固体(収率=13%)として得た。MS I S P (m/e) : 395. 2 (100) [(M+H)⁺]。

20

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dx d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0357】

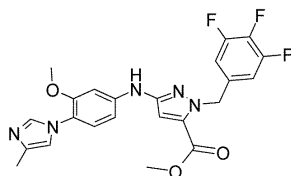
実施例48

5-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

【0358】

【化123】

30



【0359】

実施例1b)と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール(WO2009076352)及び実施例39b)からの5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルから調製した。標記化合物を黄色を帯びた固体(収率=34%)として得た。MS I S P (m/e) : 472. 1 (100) [(M+H)⁺]。

40

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (dxd, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0360】

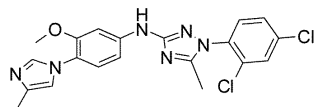
実施例49

[1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

【0361】

50

【化 1 2 4】



【0 3 6 2】

実施例 1 b) と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (WO 2009 076352) 及び 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (Synthesis 1976, 274) から調製した。標記化合物を、褐色を帯びた固体 (収率=13%) として 10

得た。MS I S P (m/e): 429.1 (100) [(M+H)⁺].
¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (dxd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dxd, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

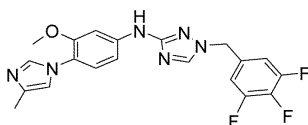
【0 3 6 3】

実施例 5 0

[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン

【0 3 6 4】

【化 1 2 5】



【0 3 6 5】

実施例 1 b) と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (WO 2009 076352) 及び実施例 17 a) からの 1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の泡状物 (収率=49%) として得た。MS I 30

S P (m/e): 415.2 (100) [(M+H)⁺].
¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (t ブロード, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

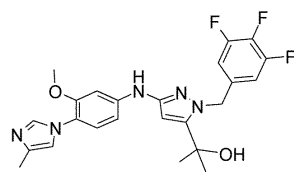
【0 3 6 6】

実施例 5 1

2-[5-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-プロパン-2-オール

【0 3 6 7】

【化 1 2 6】



【0 3 6 8】

実施例 3 5 と同様にして、5-[3-メトキシ-4-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (実施例 4 8) 及びメチルマグネシウムクロリ 50

ドから調製した。標記化合物を無色の固体（収率＝４８％）として得た。MS I S P (m/e) : 472.2 (100)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (t ブロード, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (dxd, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.50-5.45 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

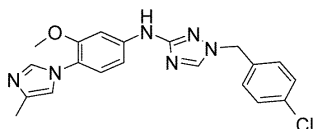
【0369】

実施例 52

[1-(4-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミン

【0370】

【化127】



【0371】

実施例 1b)と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール (WO2009076352) 及び実施例 3a) からの 1-(4-クロロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を無色の固体（収率＝４２％）として得た。MS I S P (m/e) : 395.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 9.41 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dxd, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

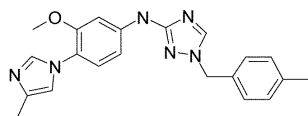
【0372】

実施例 53

[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(4-メチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン

【0373】

【化128】



【0374】

実施例 43と同様にして、1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール及び1-(4-メチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンから調製した。標記化合物を明黄色の固体（収率＝６０％）として得た。MS I S P (m/e) : 375.4 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

【0375】

実施例 54

[3-メトキシ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-[1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン

【0376】

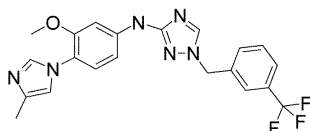
10

20

30

40

【化 1 2 9】



【0 3 7 7】

実施例 4 3 と同様にして、1-(4-(4-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-imidazol-1-yl)-4-methyl-1H-imidazole-3-ylamine から調製した。標記化合物を明黄色の固体（収率＝63%）として得た。MS I S P (m/e) : 429.3 (100) [(M+H)⁺]

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.89 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.30-2.29 (m, 3H).

【0 3 7 8】

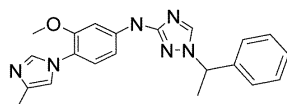
実施例 5 5

[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-phenyl]-[1-(1-phenylethyl)-1H-imidazol-3-yl]amine

【0 3 7 9】

【化 1 3 0】

20



【0 3 8 0】

実施例 4 3 と同様にして、1-(4-(4-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-imidazol-1-yl)-4-methyl-1H-imidazole-3-ylamine から調製した。標記化合物を白色の固体（収率＝66%）として得た。MS I S P (m/e) : 375.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.79 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.43 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)		A 6 1 K 31/4245
C 0 7 D 413/12 (2006.01)		C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/433 (2006.01)		A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/427 (2006.01)		A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439

- (72)発明者 ゲッチ, エルヴィン
スイス国、ツェーハー 4 1 5 3 ライナッハ ベーエル、ラントホフヴェーク 2 3
- (72)発明者 ヨリドン, ジネーゼ
スイス国、ツェーハー 4 2 2 3 ブラウエン、シュトゥッツハルデ
- (72)発明者 リンベルク, アンニャ
スイス国、ツェーハー 4 0 5 8 バーゼル、ヴェットシュタインアレー 1 0 5
- (72)発明者 リュッベルス, トーマス
ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラハ、タールヴェーク 1 0 アー

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 6 8 4 7 (JP, A)
特表 2 0 1 1 - 5 1 2 3 8 0 (JP, A)
特表 2 0 0 7 - 5 0 4 2 8 2 (JP, A)
特表 2 0 0 2 - 5 2 8 4 9 9 (JP, A)
国際公開第 0 2 / 0 5 7 2 4 0 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
CAplus/REGISTRY (STN)