

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6117208号
(P6117208)

(45) 発行日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)

(24) 登録日 平成29年3月31日 (2017. 3. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 8 A

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 28 (全 194 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-528513 (P2014-528513)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月28日 (2012. 8. 28)
 (65) 公表番号 特表2014-525444 (P2014-525444A)
 (43) 公表日 平成26年9月29日 (2014. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/052621
 (87) 国際公開番号 W02013/033070
 (87) 国際公開日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)
 審査請求日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/530, 028
 (32) 優先日 平成23年9月1日 (2011. 9. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100147131
 弁理士 今里 崇之
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

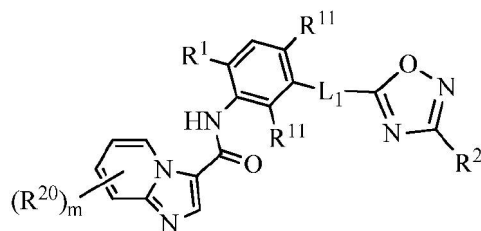
(54) 【発明の名称】 c - k i t キナーゼインヒビターとしての化合物及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

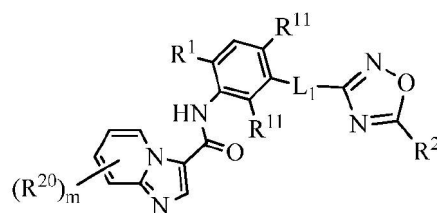
【請求項 1】

式 (I) 若しくは式 (II) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩：

【化 8 7】



式 (I)



式 (II)

〔式中、

mは1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_n R^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_n O)_t R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n O(CR^9_2)_n R^7$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n CN$ から選択されるか、又は

mは4であり、 R^{20} は重水素であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

L_1 は、結合、 $-NH-$ 又は $-C(=O)NH-$ であり、

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり、

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり、

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ(tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており、

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nOR^4$ から独立して選択され、

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され、

R^8 は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3つの置換基で置換されており、

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^{10} の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3つの置換基で置換されており、

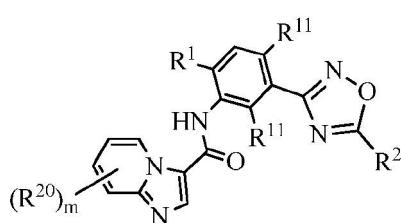
t は、1、2 又は 3 であり、

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]。

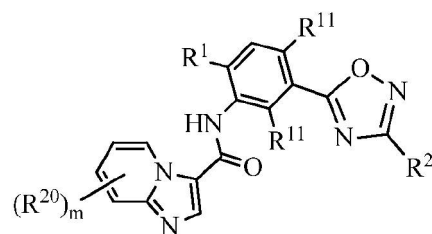
【請求項 2】

式 (I a)、式 (II a)、式 (I b) 又は式 (II b)：

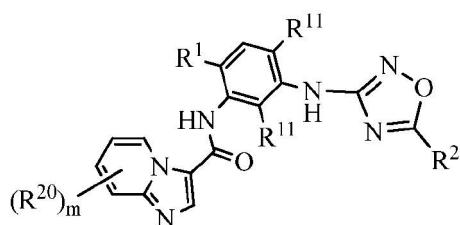
【化 88】



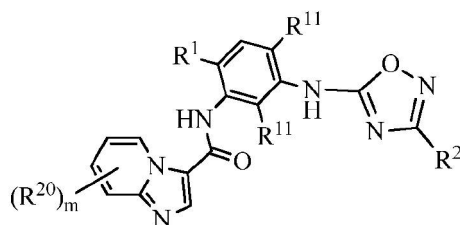
式 (Ia)



式 (IIa)



式 (Ib)



式 (IIb)

[式中、

m は 1 であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 R^{10} 、 $-(C(R^9)_2)_n R^{10}$ 、 $-(C(R^9)_2)_n O$ 、 $-(C(R^9)_2)_n O(C(R^9)_2)_n R^7$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(C(R^9)_2)_n CN$ から選択されるか、又は

m は 4 であり、 R^{20} は重水素であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり、

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり、

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサソ、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahyrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており、

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nOR^4$ から独立して選択され、

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され、

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており、

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原

10

20

30

40

50

子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^{10} の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており、

t は、1、2 又は 3 であり、

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 $-CH_3$ 及び F から選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が $-CH_3$ である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R^{11} が、H、F 及び $-CH_3$ から独立して選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

各 R^{11} が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサソ、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahyr ofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、N 及び O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、並びに N 及び O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されている、
請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R^4 が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、i-プロピル及び t-ブチルから独立して選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 が、シクロプロピル又はモルホリニルから独立して選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

各 R^7 が、 CH_2F 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CF_3$ か

10

20

30

40

50

ら独立して選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

各 R^9 が、H、メチル及びエチルから独立して選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^8 が、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及びNから選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリールから選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、これらのそれぞれが非置換である又はこれらのそれぞれが、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $=N-OCH_3$ 、 $=N-OCH_2CH_3$ 、 $=N-OCH(CH_3)_2$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-CH_2R^5$ 、 $=N-O-CH_2CH_2R^5$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(C(=O)OCH_3)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCD_3$ 、シクロプロピル、トリアゾリル、ピラゾリル、スピロ結合ジオキソラン、 $-CH_3$ で置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、ピペリジニル及び $-CH_3$ で置換されているピペラジニルから独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で置換されているか、或いは

R^3 が、シクロブタノン又はシクロペンタノンである、
請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^3 が、1 又は 2 個の F で置換されているシクロプロピルであるか、
或いは

R^3 が、2 個の F で置換されているシクロブチルである、
請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

m が 1 であり、 R^{20} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-(CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 及び $-C(=O)N(R^4)_2$ から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

m が 1 であり、 R^{20} が、H、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_2HF_2$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及び $-CH_2OCH_3$ から選択される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

m が 1 であり、 R^{20} が $-CH_3$ である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

m が 1 であり、 R^{20} が H である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^{10} が、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル

10

20

30

40

50

、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらがそれぞれ非置換である又はこれらがそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 及び $-S(=O)_2 R^4$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されているか、或いは、

R^{10} が、オキサゾリジン-2-オン及びピロリジン-2-オンから選択される、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

R^{10} が、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらがそれぞれ非置換であるか又はこれらがそれぞれ $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及び $-CH_2CH_2-R^5$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されている、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

mが4であり、 R^{20} が重水素である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

$N-\{5-[3-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-5-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-\{2\text{-メチル-5-[5-(3-オキソシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}]\text{フェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-\{5-[5-(3\text{-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-(5-\{5-[3-(\text{ヒドロキシイミノ})シクロブチル]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}\}-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-\{5-[5-(4,4\text{-ジフルオロシクロヘキシル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-\{5-[5-(3\text{-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-(5-\{5-[3-(\text{メトキシイミノ})シクロブチル]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}\}-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-[5-(5-\{5,8\text{-ジオキサスピロ}[3.4]\text{オクタン-2-イル}\}-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル})-2\text{-メチルフェニル}]$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-(2\text{-メチル-5-[5-[(6R)-6-メチル-5,8\text{-ジオキサスピロ}[3.4]\text{オクタン-2-イル}]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]\text{フェニル})$ イミ

10

20

30

40

50

- ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- [5- (5- {5, 9-ジオキサスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {2-メチル-5- [5- (3-オキソシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (2-メチル-5- {5- [(6S)-6-メチル-5, 8-ジオキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [3- (エトキシイミノ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- [5- (5- {3- [(シクロプロピルメトキシ) イミノ] シクロブチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- [2-メチル-5- (5- {3- [(プロパン-2-イルオキシ) イミノ] シクロブチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3)-アミノシクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-メトキシシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 tert-ブチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート、
 N- {5- [5- (1-メタンスルホンアミドシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} -N- (メトキシカルボニル) カルバメート、
 メチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート、
 N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 1-メチルシクロプロピルN- { [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル} カルバメート、
 メチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、
 N- {5- [5- (1-メタンスルホンアミドシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジア

ゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(5-{5-[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{2-メチル-5-[5-(3-メチリデンシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(5-{5-[3-(3-ヒドロキシプロピリデン)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-[2-メチル-5-(5-{5-オキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-[5-(5-{[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ] メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ) メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3-フルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-ヒドロキシエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(メトキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N- (2-メチル-5- {5- [3- (1H-ピラゾール-1-イル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (1, 3-チアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} -6- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

10

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (1-メタンシルホニルピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- {1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1H-ピラゾール-4-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

20

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} -6- {1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1H-ピラゾール-4-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (3-オキソブチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

30

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [2- (1-ヒドロキシシクロプロピル) エチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- [5- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

40

N- {5- [5- (3, 3-ジメチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (モルホリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

6-シアノ-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

50

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} -6- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

3-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3, 6-ジカルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

10

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2, 4-ジメチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

20

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

30

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

7-シアノ-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

40

N- [5- (5-シクロペンチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- [2-メチル-5- (5- {6-オキソスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (2-オキソピロリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2, 2-ジフルオロエトキシ) メチル]

50

- イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-エチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (モルホリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [3- (メトキシメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- [5- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [(1S) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-フルオロ-N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラジュウテロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-フルオロ-N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホ

10

20

30

40

50

- リン-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[3-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-フルオロ-N-(5-{5-[1-(メトキシメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-[5-(5-{6-ヒドロキシスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-メチル-N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-メチル-N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-[5-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(シクロプロピルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3-フルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3-フルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-{5-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-

ーカルボキサミド、
 メチルN- {3, 3-ジフルオロ-1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、
 メチルN- {3, 3-ジフルオロ-1- [3- (4-メチル-3- {7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、及び
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2-フルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- [5- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [(3Z) -3- (メトキシイミノ) シクロペンチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (5- {5- [(3Z) -3- (ヒドロキシイミノ) シクロペンチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (2-メチル-5- {5- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {2-メチル-5- [5- (3-オキソシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-ヒドロキシシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (2-メチル-5- {5- [3- (ピペリジン-1-イル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (2-メチル-5- {5- [3- (モルホリン-4-イル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- (2-メチル-5- {5- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {2-メチル-5- [5- (3- { [2- (モルホリン-4-イル) エトキシ] イミノ} シクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 tert-ブチル-N- {3- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、

10

20

30

40

50

N- {5- [5- (3-アミノシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3-メタンスルホンアミドシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

1-メチルシクロプロピル-N- {2- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} カルバメート、

N- {5- [5- (1-アミノシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [1- (2-メトキシアセトアミド) シクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- [5- (5- {3- [(2-メトキシエチル) アミノ] シクロブチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [3-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) -N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

tert-ブチル-N- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、

N- {5- [5- (1-アミノシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {2-フルオロ-5- [5- (3-メチリデンシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- [5- (5- { [(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) ホルムアミド] メチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

1-メチルシクロプロピル-N- [(3- {4-メチル-3- [7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メチル] カルバメート、

メチル-N- {3- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- { [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2-メトキシエトキシ) メチル] イミダ

10

20

30

40

50

ゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 2-{4-[3-({5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} カルバモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸、
 N-{5-[5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(ジフルオロメトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2-メチル-5-{5-[3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-フルオロ-N-{5-[5-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-[5-(5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジメチルシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-6-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-フルオロ-N-{5-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(2-ヒドロキシシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{3-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2, 6-ジメチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シアノ-N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イ

10

20

30

40

50

ル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2-メトキシエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [(1S) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (1-フルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (1-ヒドロキシシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [5- (1-カルバモイルシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、及び

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (ピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [(1S) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- {5- [(1S, 2R) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、及び

N- (5- {5- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

N- (5- {5- [3- (2-メトキシエトキシ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- {5- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) カルバモイル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、及び

tert-ブチル-3- [3- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} カルバモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] プロパノエート、

から選択される化合物。

【請求項25】

治療有効量の請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物と医薬的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項26】

c-kit、PDGFR α 及びPDGFR β から選択されるキナーゼの調整が関与する疾患又は障害を患者において治療する薬剤の製造における、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項27】

疾患が、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）又は原発性肺高血圧症（PPH）である、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、皮膚病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、メラノーマ、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病又はII型糖尿病である、請求項27に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PDGFR及び／又はc-kitキナーゼのインヒビター、並びにそのような化合物を使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼ（PK）は、高度に保存された構造及び触媒機能を有する、多数の一連の構造的に関連するホスホリルトランスフェラーゼである。タンパク質キナーゼは、ATPからタンパク質のチロシン、セリン及び／又はトレオニン残基のヒドロキシ基までの末端リン酸塩の転移を触媒するシグナル伝達経路の酵素成分であり、したがって、これらがリン酸化する基質により、タンパク質チロシンキナーゼ（PTK）及びタンパク質セリン／トレオニンキナーゼのファミリーに分類される。

【0003】

タンパク質キナーゼは、細胞増殖及び分化の制御において重要な役割を果たし、多種多様な細胞シグナル伝達プロセスの制御に関わり、ここでタンパク質キナーゼは、増殖因子及びサイトカインの産生をもたらす細胞シグナルの主なメディエーターである。正常又は突然変異タンパク質キナーゼの過剰発現又は不適切な発現は、アルツハイマーなどの中枢神経系障害、関節炎などの炎症性障害、骨粗鬆症などの骨の疾患、糖尿病などの代謝障害、血管形成などの血管増殖障害、関節リウマチ、眼の疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、血栓症、乾癬、再狭窄、統合失調症、痛覚、移植拒絶反応などの自己免疫性疾患、並びにウイルス及び真菌感染などの感染性疾患を含む多くの疾患及び障害の発生において有意な役割を果たす。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0004】

本明細書は、c-kitキナーゼのインヒビター又はc-kit及びPDGFR（PDGFR α 及びPDGFR β ）キナーゼのインヒビターである、化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

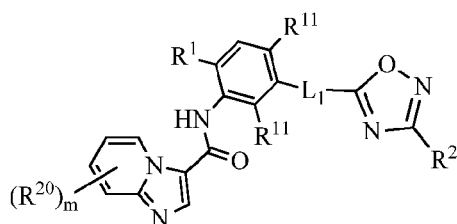
【0005】

本明細書に提供される一つの態様において、そのような化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、式（I）又は式（II）：

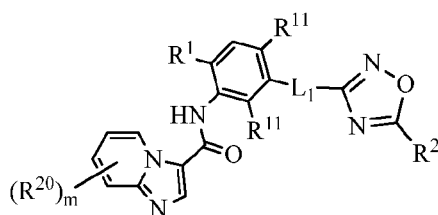
50

【0006】

【化1】



式 (I)



式 (II)

10

〔式中、

m は1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-(CR^9_2)_nO$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

m は4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_1 は、結合、 $-NH-$ 又は $-C(=O)NH-$ であり；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～

20

30

40

50

2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

t は、1、2 又は 3 であり；

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]
の構造を有する。

【0007】

式 (I) 又は式 (II) の化合物の特定の実施形態において、

m は 1 であり、 R^{20} は、H、F、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9)_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9)_2)_n C(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9)_2)_n R^{10}$ 、 $-(C(R^9)_2)_n O)_t R^4$ 、 $-(CR^9)_2)_n O(CR^9)_2)_n R^7$ 、 $-(CR^9)_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_2)_n CN$ から選択されるか；又は

m は 4 であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_1 は、結合、 $-NH-$ 又は $-C(=O)NH-$ であり；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキササン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nOR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2$

10

20

30

40

50

R^4 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

10

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

t は、1、2 又は 3 であり；

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される。

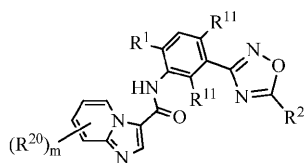
【0008】

20

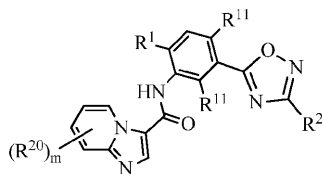
式 (I) 又は式 (II) の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物の特定の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IId)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIIf)：

【0009】

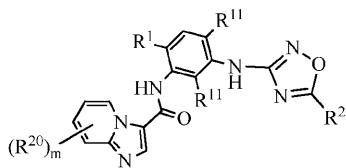
【化 2】



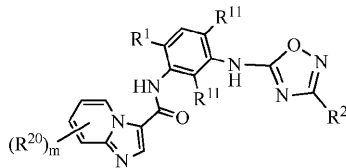
式 (Ia)



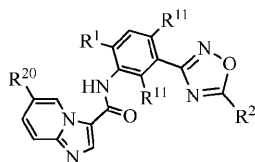
式 (IIa)



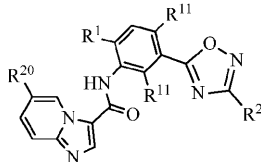
式 (Ib)



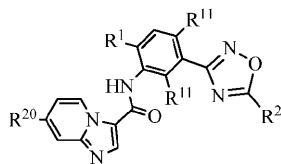
式 (IIb)



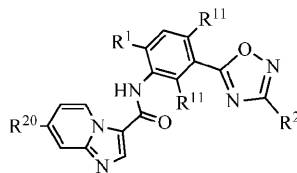
式 (Ic)



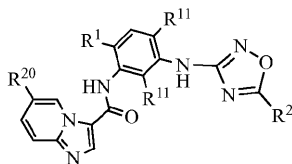
式 (IIc)



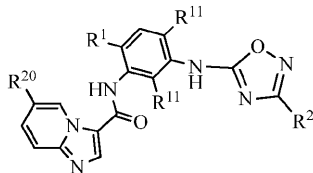
式 (Id)



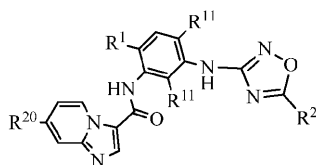
式 (IIId)



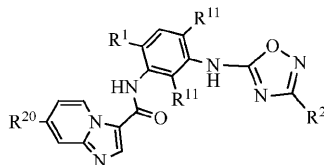
式 (Ie)



式 (IIe)



式 (If)



式 (IIIf)

[式中、

m は1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

m は4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

10

20

30

40

50

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサソラン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nOR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、N から選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、N から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

t は、1、2又は3であり；

各nは、1、2、3及び4から独立して選択される]
の構造を有する化合物である。

【0010】

式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の化合物の特定の実施形態において、

mは1であり、 R^{20} は、H、 $-F$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-(C(R^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

mは4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofur

10

20

30

40

50

only)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_2)_nOR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

tは、1、2又は3であり；

各nは、1、2、3及び4から独立して選択される。

【0011】

式(I)又は式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許

10

20

30

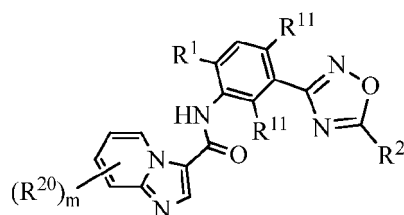
40

50

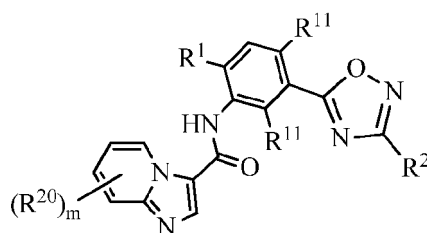
容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物の特定の実施形態において、式（I）又は式（II）の化合物は、式（Ia）、式（IIa）、式（Ib）又は式（IIb）：

【0012】

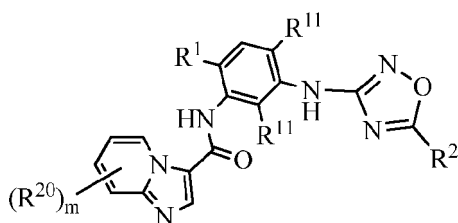
【化3】



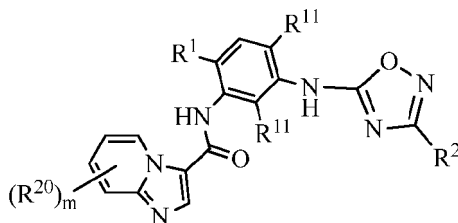
式 (Ia)



式 (IIa)



式 (Ib)



式 (IIb)

[式中、

m は1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

m は4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合

10

20

30

40

50

ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_n OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

t は、1、2 又は 3 であり；

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]
の構造を有する化合物である。

10

20

30

40

50

【0013】

式 (I a)、式 (I I a)、式 (I b) 又は式 (I I b) の化合物の特定の実施形態において、

m は 1 であり、 R^{20} は、H、 $-F$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_n R^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_n O)_t R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n O (CR^9_2)_n R^7$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n CN$ から選択されるか；又は

m は 4 であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_n O-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n OC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は $L_2 R^3$ であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_n R^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4 C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 (CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 S(=O)_2 R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_n OR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_n R^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2 R^4$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 R^8$ 、 $-S(=O)_2 N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2 NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n OR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N

10

20

30

40

50

、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、R⁸の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換C₃～C₈シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、C₁～C₆アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各R⁹は、H及びC₁～C₆アルキルから独立して選択され；

R¹⁰は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換C₃～C₈シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、R⁸の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換C₃～C₈シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、C₁～C₆アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

tは、1、2又は3であり；

各nは、1、2、3及び4から独立して選択される。

【0014】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、R¹は、 $-CH_3$ 及びFから選択される。

【0015】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、R¹は、 $-CH_3$ である。

【0016】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各R¹¹は、H、F及び $-CH_3$ から独立して選択される。

【0017】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各R¹¹は、Hである。

【0018】

10

20

30

40

50

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_n R^5$ 、 $-NR^4 C(=O) OR^4$ 、 $-NR^4 C(=O) (CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 (CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 S(=O)_2 R^4$ 、 $-N(C(=O) OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_n OR^4$ 、 R^8 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、N及びOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、並びにN及びOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されている。

10

【0019】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^6 は、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n OR^4$ から独立して選択される。

20

【0020】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^4 は、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*i*-プロピル及び*t*-ブチルから独立して選択される。

【0021】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^5 は、シクロプロピル又はモルホリニルから独立して選択される。

30

【0022】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^6 は、OH及び $-CH_2 OH$ から独立して選択される。

【0023】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^7 は、 $CH_2 F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2 CHF_2$ 、 $-CH_2 CF_3$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される。

40

【0024】

式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IID)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIf) の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、各 R^9 は、H、メチル及びエチルから独立して選択される。

【0025】

50

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^8 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及びNから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリールから選択される。

【0026】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^2 は、 R^3 である。

10

【0027】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、これらのそれぞれは非置換である又はこれらのそれぞれは、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $=N-OCH_3$ 、 $=N-OCH_2CH_3$ 、 $=N-OCH(CH_3)_2$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-CH_2R^5$ 、 $=N-O-CH_2CH_2R^5$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(C(=O)OCH_3)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCD_3$ 、シクロプロピル、トリアゾリル、ピラゾリル、スピロ結合ジオキソラン、 $-CH_3$ で置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ(tetrahyrofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、ピペリジニル及び $-CH_3$ で置換されているピペラジニルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されているか；或いは R^3 は、シクロブタノン又はシクロペンタノンである。

20

【0028】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^3 は、1又は2個のFで置換されているシクロプロピルであるか、或いは R^3 は、2個で置換されているシクロブチルである。

30

【0029】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 m は1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 及び $-C(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

40

【0030】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IIId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 m は1であり、 R^{20} は、H、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2O$

50

H、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ から選択される。

【0031】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、mは1であり、 R^{20} は $-\text{CH}_3$ である。

【0032】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、mは1であり、 R^{20} はHである。

【0033】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^{10} は、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらはそれぞれ非置換である又はこれらはそれぞれ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-(\text{CR}^9)_2)_n\text{OR}^4$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^5$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されているか、或いは R^{10} は、オキサゾリジン-2-オン及びピロリジン-2-オンから選択される。

【0034】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)又は式(IIIf)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、 R^{10} は、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらはそれぞれ非置換であるか又はこれらはそれぞれ $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}_5$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されている。

【0035】

式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)又は式(IIb)の前述の化合物のいずれかの特定の実施形態において、mは4であり、 R^{20} は重水素である。

【0036】

式(I)又は式(II)の化合物の特定の実施形態は、下記：
 $\text{N}-\{5-[3-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-5-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド；
 $\text{N}-\{2\text{-メチル-5-[5-(3-オキシシクロペンチル)-1,2,4-オキ}$

10

20

30

40

50

サジアゾール-3-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3- (ヒドロキシイミノ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3- (メトキシイミノ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5- {5, 8-ジオキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (2-メチル-5- {5- [(6R) -6-メチル-5, 8-ジオキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5- {5, 9-ジオキサスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {2-メチル-5- [5- (3-オキソシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (2-メチル-5- {5- [(6S) -6-メチル-5, 8-ジオキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3- (エトキシイミノ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5- {3- [(シクロプロピルメトキシ) イミノ] シクロブチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [2-メチル-5- (5- {3- [(プロパン-2-イルオキシ) イミノ] シクロブチル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3-アミノシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3- (2-メトキシエトキシ) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3-メトキシシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; tert-ブチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート; N- {5- [5- (1-メタンスルホンアミドシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; メチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} -N- (メトキシカルボニル) カルバメート; メチルN- {1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート; N- (5- {5-

10

20

30

40

50

[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 1-メチルシクロプロピルN-{[3-(3-{イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}カルバメート; メチルN-{1-[3-(3-{イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブチル}カルバメート; N-{5-[5-(1-メタンスルホンアミドシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-(5-{5-[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{2-メチル-5-[5-(3-メチリデンシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]フェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-(5-{5-[3-(3-ヒドロキシプロピリデン)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-[2-メチル-5-(5-{5-オキサスピロ[3.4]オクタン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-[5-(5-{[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3-フルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(メトキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-(2-メチル-5-{5-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3

10

20

30

40

50

， 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - (1, 3-チアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6 - [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 7 - (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - {1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] - 1H-ピラゾール-4-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6 - {1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] - 1H-ピラゾール-4-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - (3-オキソブチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [2- (

10

20

-ヒドロキシシクロプロピル) エチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - [2- (モルホリン-4-イル) エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジメチルシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 7 - (モルホリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 6-シアノ-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 3-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3, 6-ジカルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N

30

40

50

- {5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2, 4-ジメチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 7-シアノ-N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-[5-(5-シクロペンチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-[2-メチル-5-(5-{6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2, 2-ジフルオロエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3-エチルシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(モルホリン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-フルオロエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[3-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-

10

20

30

40

50

メチルフェニル} - 6 - [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル] - 6 - [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) - 7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 6-フルオロ-N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 R, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラジュウテロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) カルバモイル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 7-フルオロ-N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - (4-メチル-1 H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - [(2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [3-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 6-フルオロ-N- (5- {5- [1- (メトキシメチル) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6 - [1- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5- {6-ヒドロキシスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 7-メチル-N- (2-メチル-5- {5- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ) メチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 6-メチル-N- (2-メチル-5- {5- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ) メチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- [5- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (シクロプロピルメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 R, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1

、2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) - 7-メチルイミダゾ
[1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S, 2 R) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチル
フェニル) - 7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジア
ゾ

ール-3-イル} - 2, 4-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2, 4-ジメチルフェニル) イミダゾ [1
、2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 R, 2 S) - 2-フル
オロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェ
ニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3-
フルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェ
ニル} - 7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5-
[5- (3-フルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-
メチルフェニル} - 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド
; N- (5- {5- [(1 S, 2 R) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オ
キサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
3-カルボキサミド; メチルN- {3, 3-ジフルオロ-1- [3- (3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジア
ゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート; メチルN- {3, 3-ジフルオロ-1-
- [3- (4-メチル-3- {7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド
} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート
、及びN- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジア
ゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- [(2-フルオロエトキシ) メチル]
イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド
から選択される。

【0037】

式 (I) 又は式 (II) の化合物の他の好ましい実施形態は、下記：

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール
- 3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサ
ミド; N- (5- {5- [(1 R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-
オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジ
ン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロ
ピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S, 2 R) - 2-
フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフ
ェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、及びN- (5- {5-
[(1 R, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3
-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド
から選択される。

【0038】

式 (I) 又は式 (II) の化合物の特定の実施形態は、下記：

N- [5- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 2-メ
チルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5-
- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -
2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5-
- [5- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール
- 3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサ

ミド；N-（5- {5- [（3Z）-3-（メトキシイミノ）シクロペンチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（5- {5- [（3Z）-3-（ヒドロキシイミノ）シクロペンチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（2-メチル-5- {5- [1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {5- [5-（3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {2-メチル-5- [5-（3-オキソシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {5- [5-（3-ヒドロキシシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（2-メチル-5- {5- [3-（ピペリジン-1-イル）シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（2-メチル-5- {5- [3-（モルホリン-4-イル）シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（2-メチル-5- {5- [3-（4-メチルピペラジン-1-イル）シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {2-メチル-5- [5-（3- { [2-（モルホリン-4-イル）エトキシ] イミノ} シクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；tert-ブチルN- {3- [3-（3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート；N- {5- [5-（3）-アミノシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {5- [5-（3-メタンスルホンアミドシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；1-メチルシクロプロピルN- {2- [3-（3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} カルバメート；N- {5- [5-（1-アミノシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（5- {5- [1-（2-メトキシアセトアミド）シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- [5-（5- {3- [（2-メトキシエチル）アミノ] シクロブチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {5- [5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（5- {5- [3-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル）-N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；tert-ブチルN- {1- [3-（3- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド} -4-メチルフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート；N- {5- [5-（1）-アミノシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N- {2-フルオロ-5- [5-（3-メチリデンシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；N-（5- {5- [1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル）イミダゾ [1, 2

-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N-[5-(5-{[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)ホルムアミド]メチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 1-メチルシクロプロピルN-[(3-{4-メチル-3-[7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミド]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]カルバメート; メチルN-{3-[3-(3-{イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]シクロブチル}カルバメート; tert-ブチル3-[3-({5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}カルバモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]プロパノエート; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-{ [4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-メトキシエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 2-{4-[3-({5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}カルバモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}酢酸; N-{5-[5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-(2-メチル-5-{5-[3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 6-フルオロ-N-{5-[5-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-[5-(5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-6-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジメチルシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-6-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; 6-フルオロ-N-{5-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{5-[5-(2-ヒドロキシシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド; N-{3-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブ

10

20

30

40

50

チル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェニル} イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; 7-シアノ-N- {5- [5- (3
 , 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メ
 チルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {5- [5-
 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -
 2-メチルフェニル} - 6- (1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
 - 3-カルボキサミド; N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2
 , 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (5-メチル-1 H
 -イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N
 - {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-
 3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- [(2-メトキシエトキシ) メチル] イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- (5- {5- [(1 S) - 2, 2-
 ジフルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチル
 フェニル) - 7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {
 5- [5- (1-フルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]
 - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N- {
 5- [5- (1-ヒドロキシシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル
] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド; N-
 {5- [5- (1-カルバモイルシクロプロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3
 -イル] - 2-メチルフェニル} - 6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
 カルボキサミド及びN- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4
 -オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 7- (ピペリジン-4-イル
)

10

20

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド
 から選択される。

【0039】

本明細書に提供される別の態様は、治療有効量の式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、
 式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式
 (IId)、式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIIf) の化合物と、医薬
 的に許容可能な担体とを含む医薬組成物である。そのような医薬組成物の特定の実施形態
 において、医薬組成物は、静脈内投与、硝子体内 (intravitreal) 投与、筋肉内投与、経
 口投与、直腸内投与、経皮投与、肺内投与、吸入投与、経鼻投与、局所投与、眼内投与又
 は耳内投与のために処方される。他の実施形態において、そのような医薬組成物は、錠剤
 、丸剤、カプセル剤、液体剤 (liquid)、吸入剤、鼻内噴霧液、坐剤、液剤、乳剤、軟膏
 剤、点眼剤又は点耳剤の形態である。他の実施形態において、そのような医薬組成物は、
 経口投与のために処方され、錠剤、丸剤、カプセル剤、液体剤、液剤又は乳剤の形態であ
 る。他の実施形態において、そのような医薬組成物は、経口投与のために処方され、錠剤
 、丸剤又はカプセル剤の形態である。他の実施形態において、そのような医薬組成物は、
 1つ又は複数の追加の治療剤を更に含む。他の実施形態において、そのような前述の医薬
 組成物は、1つ又は複数の追加の治療剤を更に含む。

30

40

【0040】

本明細書に提供される別の態様は、c-k i t 若しくはPDGFRのキナーゼ活性又は
 c-k i t 及びPDGFRのキナーゼ活性に関連する疾患又は障害を有する患者を治療す
 る薬剤であり、そのような薬剤は、治療有効量の式 (I)、式 (II)、式 (Ia)、式
 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (Id)、式 (IId)、
 式 (Ie)、式 (IIe)、式 (If) 又は式 (IIIf) の化合物を含む。こ
 の態様の特定の実施形態において、疾患は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害
 、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、自己免疫性障害、代謝疾患、線
 維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 又は原発性肺高血圧症 (PPH) で

50

ある。この態様の他の実施形態において、疾患は、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹（urticaria）、皮膚病、I型糖尿病又はII型糖尿病である。

【0041】

本明細書に提供される別の態様は、c-kit若しくはPDGFRのキナーゼ活性又はc-kit及びPDGFRのキナーゼ活性により仲介される疾患を、その必要性のある患者において治療する薬剤であり、そのような薬剤は、治療有効量の式（I）、式（II）、式（Ia）、式（IIa）、式（Ib）、式（IIb）、式（Ic）、式（IIc）、式（Id）、式（II d）、式（Ie）、式（II e）、式（If）又は式（II f）の化合物を含み、疾患は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）又は原発性肺高血圧症（PPH）である。

10

【0042】

この態様の特定の実施形態において、疾患は、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、皮膚病、I型糖尿病又はII型糖尿病である。

【0043】

本明細書に提供される別の態様は、c-kit若しくはPDGFRのキナーゼ活性又はc-kit及びPDGFRのキナーゼ活性が関与する疾患又は障害を患者において治療する薬剤の製造における、式（I）、式（II）、式（Ia）、式（IIa）、式（Ib）、式（IIb）、式（Ic）、式（IIc）、式（Id）、式（II d）、式（Ie）、式（II e）、式（If）又は式（II f）の化合物の使用である。

20

【0044】

本明細書に提供される別の態様は、c-kit若しくはPDGFRのキナーゼ活性又はc-kit及びPDGFRのキナーゼ活性が関与する疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の式（I）、式（II）、式（Ia）、式（IIa）、式（Ib）、式（IIb）、式（Ic）、式（IIc）、式（Id）、式（II d）、式（Ie）、式（II e）、式（If）若しくは式（II f）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩若しくは医薬組成物を、そのような治療を必要とする系又は対象に投与し、それによって疾患又は障害を治療することを含む方法を含む。そのような方法の特定の実施形態において、方法は、化合物を細胞若しくは組織系又はヒト若しくは動物対象に投与することを含む。そのような方法の特定の実施形態において、疾患又は状態は、代謝疾患、線維症疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患若しくは障害、皮膚疾患又は自己免疫性疾患である。そのような方法の特定の実施形態において、疾患又は状態は、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、じんま疹、皮膚病、アトピー性皮膚炎、I型糖尿病又はII型糖尿病である。

30

【0045】

本明細書に提供される別の態様は、c-kit、PDGFR α 、PDGFR β 又はこれらの組合せにより仲介される疾患の治療に使用される、式（I）、式（II）、式（Ia）、式（IIa）、式（Ib）、式（IIb）、式（Ic）、式（IIc）、式（Id）、式（II d）、式（Ie）、式（II e）、式（If）又は式（II f）の化合物であり、ここで疾患は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）及び原発性肺高血圧症（PPH）から選択される。この態様の特定の実施形態において、疾患は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）及び原発性肺高血圧症（PPH）から選択される。他の実施形態において、疾患は、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症

40

50

(PAH)、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、じんま疹、皮膚病、I 型糖尿病又は II 型糖尿病である。

【発明を実施するための形態】

【0046】

定義

用語「アルキル」は、本明細書で使用されるとき、飽和分岐鎖又は直鎖炭化水素を意味する。特定の実施形態において、そのようなアルキル基は場合により置換されている。本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃アルキル」、「C₁～C₄アルキル」、「C₁～C₅アルキル」、「C₁～C₆アルキル」、「C₁～C₇アルキル」及び「C₁～C₈アルキル」は、少なくとも1個、最大で3、4、5、6、7又は8個の炭素原子をそれぞれ含有するアルキル基を意味する。特に特定の無い限り、アルキル基は、一般にC₁～C₆アルキルである。アルキル基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが含まれる。

10

【0047】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用されるとき、基-OR_aを意味し、ここでR_aは、本明細書において定義されるアルキル基である。本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃アルコキシ」、「C₁～C₄アルコキシ」、「C₁～C₅アルコキシ」、「C₁～C₆アルコキシ」、「C₁～C₇アルコキシ」及び「C₁～C₈アルコキシ」は、アルキル部分が、少なくとも1個、最大で3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含有するアルコキシ基を意味する。アルコキシ基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが含まれる。

20

【0048】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、飽和、単環式、縮合二環式、縮合三環式、スピロ環式又は架橋多環式の環構築を意味する。本明細書で使用されるとき、用語「C₃～C₅シクロアルキル」、「C₃～C₆シクロアルキル」、「C₃～C₇シクロアルキル」、「C₃～C₈シクロアルキル」、「C₃～C₉シクロアルキル及び「C₃～C₁₀シクロアルキルは、飽和単環式、縮合二環式又は架橋多環式の環構築が少なくとも3個、最大で5、6、7、8、9又は10個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどが含まれる。

30

【0049】

用語「ハロ」は、本明細書で使用されるとき、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br) 又はヨウ素 (I) 置換基を意味する。

【0050】

用語「ハロアルキル」又は「ハロ置換アルキル」は、本明細書で使用されるとき、本明細書において定義される1つ又は複数のハロ基で置換されている、本明細書において定義されているアルキル基を意味する。ハロ基は同一又は異なっている。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル又はペルハロアルキルを含むポリハロアルキルでありうる。ペルハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子に置き換えられているアルキルを意味する。モノハロアルキルは、アルキル基内に1つのヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロを有することができる。ジハロアルキ (dihaloalky) 及びポリハロアルキル基は、アルキル内に2個以上の同じハロ原子又は異なるハロ基の組合せを有することができる。そのようなハロアルキル基は、また、アルキル基が少なくとも1個、最大で3、4、5、6、7又は8個の炭素原子をそれぞれ含有する「C₁～C₃ハロアルキル」、「C₁～C₄ハロアルキル」、「C₁～C₅ハロアルキル」、「C₁～C₆ハロアルキル」、「C₁～C

40

50

「ハロアルキル」及び「C₁～C₈ハロアルキル」と本明細書において呼ばれる。そのような分岐鎖又は直鎖ハロアルキル基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。特定の実施形態において、ハロアルキル基はトリフルオロメチルである。

【0051】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用されるとき、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員芳香族複素単環式の環、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有し、環のうち少なくとも1つが芳香族である8～10員縮合二環式の環、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有し、環のうち少なくとも1つが芳香族である12～14員縮合三環式の環を意味する。そのような縮合二環式及び三環式の環系を、1つ又は複数のアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環に縮合することができる。ヘテロアリール基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、2-又は3-フリル；1-、2-、4-、又は5-イミダゾリル；3-、4-、又は5-イソチアゾリル；3-、4-、又は5-イソオキサゾリル；2-、4-、又は5-オキサゾリル；4-又は5-1, 2, 3-オキサジアゾリル；2-又は3-ピラジニル；1-、3-、4-、又は5-ピラゾリル；3-、4-、5-又は6-ピリダジニル；2-、3-、又は4-ピリジニル；2-、4-、5-又は6-ピリミジニル；1-、2-又は3-ピロリル；1-又は5-テトラゾリル；2-又は5-1, 3, 4-チアジアゾリル；2-、4-、又は5-チアゾリル；2-又は3-チエニル；2-、4-又は6-1, 3, 5-トリアジニル；1-、3-又は5-1, 2, 4-トリアゾリル；1-、4-又は5-1, 2, 3-トリアゾリル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、又は9-アクリジニル；1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、又は10-ベンゾ [g] イソキノリン；2-、4-、5-、6-、又は7-ベンゾオキサゾリル；1-、2-、4-、5-、6-、又は7-ベンゾイミダゾリル；2-、4-、5-、6-、又は7-ベンゾチアゾリル；2-、3-、4-、5-、6-、7-ベンゾ [b] チエニル；2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-ベンゾ [b] オキセピン；2-、4-、5-、6-、7-、又は8-ベンゾオキサジニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、又は9-カルバゾリル；3-、4-、5-、6-、7-、又は8-シンノリニル；2-、4-、又は5-4H-イミダゾ [4, 5-d] チアゾリル；2-、3-、5-、又は6-イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル；2-、3-、6-、又は7-イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジニル；1-、3-、4-、5-、6-、又は7-インダゾリル；1-、2-、3-、5-、6-、7-、又は8-インドリジニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、又は7-インドリル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、又は7-イソインドリル；1-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-イソキノリル；2-、3-、4-、5-、6-、又は7-ナフチリジニル；1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、又は9-ペリミジニル；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、又は10-フェナントリジニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、又は10-フェナトロリニル；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、又は9-フェナジニル；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、又は10-フェノチアジニル；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、又は10-フェノキサジニル；1-、4-、5-、6-、7-、又は8-フタラジニル；2-、4-、6-、又は7-プテリジニル；2-、6-、7-、又は8-プリニル；2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、又は11-7H-ピラジノ [2, 3-c] カルバゾリル；2-、3-、5-、6-、又は7-フロ [3, 2-b] -ピラニル；1-、3-、又は5-1H-ピラゾロ [4, 3-d] -オキサゾリル；2-、3-、5-、又は8-ピラジノ [2, 3-d] ピリダジニル；1-、2-、3-、4-、5-、又は8-5H-ピリド [2, 3-d] -o-オキ

10

20

30

40

50

サジニル；1－、2－、3－、4－、6－、7－、8－、又は9－キノリジニル；2－、3－、4－、5－、6－、7－、又は8－キノリニル；2－、3－、4－、5－、6－、7－、又は8－キナゾリニル；2－、3－、4－、又は5－チエノ〔2, 3－b〕フラニル、及び1－、3－、6－、7－、8－、又は9－フロ〔3, 4－c〕シンノリニルが含まれる。

【0052】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用されるとき、窒素（N）、酸素（O）又は硫黄（S）原子を意味する。

【0053】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、飽和3～6員単環式炭化水素環構造、飽和6～9員縮合二環式炭化水素環構造又は飽和10～14員縮合三環式炭化水素環構造を意味し、ここで炭化水素環構造の環炭素の1～4個は、－O－、－NR－又は－S－から独立して選択される1～4つの基に置き換えられており、ここでRは、水素、C₁～C₄アルキル又はアミノ保護基である。

【0054】

ヘテロシクロアルキル基の非限定例には、本明細書で使用されるとき、アジリジニル、アジリジン－1－イル、アジリジン－2－イル、アジリジン－3－イル、オキシラニル、オキシラン－2－イル、オキシラン－3－イル、チイラニル、チイラン－2－イル、チイラン－3－イル、アゼタジニル、アゼタジン－1－イル、アゼタジン－2－イル、アゼタジン－3－イル、オキセタニル、オキセタン－2－イル、オキセタン－3－イル、オキセタン－4－イル、チエタニル、チエタン－2－イル、チエタン－3－イル、チエタン－4－イル、ピロリジニル、ピロリジン－1－イル、ピロリジン－2－イル、ピロリジン－3－イル、ピロリジン－4－イル、ピロリジン－5－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン－2－イル、テトラヒドロフラン－3－イル、テトラヒドロフラン－4－イル、テトラヒドロフラン－5－イル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエン－2－イル、テトラヒドロチエン－3－イル、テトラヒドロチエン－4－イル、テトラヒドロチエン－5－イル、ピペリジニル、ピペリジン－1－イル、ピペリジン－2－イル、ピペリジン－3－イル、ピペリジン－4－イル、ピペリジン－5－イル、ピペリジン－6－イル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン－2－イル、テトラヒドロピラン－3－イル、テトラヒドロピラン－4－イル、テトラヒドロピラン－5－イル、テトラヒドロピラン－6－イル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラン－2－イル、テトラヒドロチオピラン－3－イル、テトラヒドロチオピラン－4－イル、テトラヒドロチオピラン－5－イル、テトラヒドロチオピラン－6－イル、ピペラジニル、ピペラジン－1－イル、ピペラジン－2－イル、ピペラジン－3－イル、ピペラジン－4－イル、ピペラジン－5－イル、ピペラジン－6－イル、モルホリニル、モルホリン－2－イル、モルホリン－3－イル、モルホリン－4－イル、モルホリン－5－イル、モルホリン－6－イル、チオモルホリニル、チオモルホリン－2－イル、チオモルホリン－3－イル、チオモルホリン－4－イル、チオモルホリン－5－イル、チオモルホリン－6－イル、オキサチアニル、オキサチアン－2－イル、オキサチアン－3－イル、オキサチアン－5－イル、オキサチアン－6－イル、ジチアニル、ジチアン－2－イル、ジチアン－3－イル、ジチアン－5－イル、ジチアン－6－イル、アゼパニル、アゼパン－1－イル、アゼパン－2－イル、アゼパン－3－イル、アゼパン－4－イル、アゼパン－5－イル、アゼパン－6－イル、アゼパン－7－イル、オキセパニル、オキセパン－2－イル、オキセパン－3－イル、オキセパン－4－イル、オキセパン－5－イル、オキセパン－6－イル、オキセパン－7－イル、チエパニル、チエパン－2－イル、チエパン－3－イル、チエパン－4－イル、チエパン－5－イル、チエパン－6－イル、チエパン－7－イル、ジオキサソラニル、ジオキサソラン－2－イル、ジオキサソラン－4－イル、ジオキサソラン－5－イル、チオキサニル、チオキサニ－2－イル、チオキサニ－3－イル、チオキサニ－4－イル、チオキサニ－5－イル、ジチオラニル、ジチオラン－2－イル、ジチオラン－4－イル、ジチオラン－5－イル、ピロリニル、ピロリン－1－イル、ピロリン－2－イル、ピロリン－3－イ

10

20

30

40

50

ル、ピロリン-4-イル、ピロリン-5-イル、イミダゾリニル、イミダゾリン-1-イル、イミダゾリン-3-イル、イミダゾリン-4-イル、イミダゾリン-5-イル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-4-イル、イミダゾリジン-4-イル、ピラゾリニル、ピラゾリン-1-イル、ピラゾリン-3-イル、ピラゾリン-4-イル、ピラゾリン-5-イル、ピラゾリジニル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル、ピラゾリジン-5-イル、ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピニル、ジヒドロフラニルジヒドロピラニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、ピロリジニル-2-オン、ピペリジニル-3-オン、ピペリジニル-2-オン、ピペリジニル-4-オン、及び2H-ピロリルが含まれる。

10

【0055】

化合物、製剤、組成物又は成分に関する用語「許容される」は、本明細書で使用されるとき、治療される対象の身体全体の健康に対して持続的な有害作用を有さないことを意味する。

【0056】

主題の化合物の「投与」又は「投与すること」という用語は、式 (I) 又は式 (I I) の化合物、その医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物又は溶媒和物を治療の必要な対象に提供することを意味する。

20

【0057】

用語「自己免疫性疾患」又は「自己免疫性障害」は、本明細書で使用されるとき、細胞が身体の自己組織及び臓器を制御不能に攻撃して（自己免疫）、炎症性反応、並びに他の重篤な症状及び疾患を生じる疾患を意味する。自己免疫性疾患の非限定例には、特発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、免疫仲介性又は1型真性糖尿病、免疫仲介性糸球体腎炎、強皮症、悪性貧血、脱毛症、天疱瘡、尋常性天疱瘡、重症筋無力症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、自己免疫性甲状腺疾患及び橋本病、橋本甲状腺炎、皮膚筋炎、グッドパスチャー症候群、偽麻痺性重症性筋無力症、交感性眼炎（ophthalmia sympathica）、水晶体起因性ブドウ膜炎（phakogene uveitis）、慢性進行性肝炎（chronical aggressive hepatitis）、

30

原発性胆汁性肝硬変（primary billiary cirrhosis）、自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemy）、ウエルオーフ病（Werlof disease）、尋常性白斑、ベーチェット病、膠原病、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、自己免疫性心筋炎、自己免疫性肝疾患、自己免疫性胃炎、天疱瘡、ギラン-バレー症候群、並びにH T L V-1 関連脊髄症が含まれる。

【0058】

用語「担体」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に記載されている化合物の細胞又は組織への組込みを促進する化学的な化合物又は作用物質を意味する。

【0059】

用語「同時投与」又は「併用投与」などは、本明細書で使用されるとき、選択された治療剤の1人の患者への投与を包含することが意図され、作用物質が必ずしも同じ投与経路又は同時に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことが意図される。

40

【0060】

用語「皮膚疾患」又は「皮膚障害」は、本明細書で使用されるとき、皮膚の障害を意味する。そのような皮膚障害には、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病（collagenoses）、接触性皮膚炎湿疹（contact dermatitis eczema）、川崎病、酒さ、シェーグレン-ラルソ症候群（Sjogren-Larssso Syndrome）、光線性角化症、基底細胞癌及びじんま疹などの皮膚の増殖性又は炎症性障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0061】

用語「希釈剤」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に記載されている化合物を、

50

送達前に希釈するのに使用される化学的化合物を意味する。希釈剤は、本明細書に記載されている化合物を安定化するために使用することもできる。

【0062】

用語「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書で使用されるとき、治療される疾患又は状態の症状の1つ又は複数がある程度まで軽減する、本明細書に記載の投与される化合物の十分量を意味する。結果は、疾患の徴候、症状若しくは原因の低減及び／若しくは緩和又は生体系の任意の他の所望の変更でありうる。例えば、治療用途の「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するのに必要とされる、本明細書に開示されている化合物を含む組成物の量である。任意の個別の場合における適切な「有効」量は、漸増用量研究などの技術を使用して決定することができる。

10

【0063】

用語「増強」又は「増強する」は、本明細書で使用されるとき、所望の効果の効力又は持続時間のいずれかを増加又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、用語「増強する」は、系に対する他の治療剤の効果の効力又は持続時間のいずれかを増加又は延長する能力を意味する。「増強有効量」は、本明細書で使用されるとき、所望の系において別の治療剤の効果を増強するのに適切な量を意味する。

【0064】

用語「線維症」又は「線維症疾患」は、本明細書で使用されるとき、急性又は慢性炎症が後に続く状態を意味し、細胞及び／又はコラーゲンの異常な蓄積に関連し、心臓、腎臓、関節、肺又は皮膚などの個別の臓器又は組織の線維症が含まれるが、これらに限定されず、特発性肺線維症及び特発性線維化肺胞炎などの障害が含まれる。

20

【0065】

用語「炎症性疾患又は障害」は、本明細書で使用されるとき、疼痛（侵害性物質の発生及び神経の刺激による有痛）、熱感（血管拡張による灼熱）、発赤（血管拡張及び血流量の増加による潮紅）、腫脹（体液の過剰流入又は限定流出による腫れ）、並びに機能欠失（部分的又は完全でありうる、一時的又は永続的でありうる機能喪失）の徴候の1つ又は複数により特徴付けられる疾患又は状態を意味する。炎症は、多くの形態を取り、以下：急性、癒着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変性、びまん性、播種性、滲出性、線維索性、線維化性、局所性、肉芽腫性、増殖性（hyperplastic）、肥大性、間質性、転移性、壊死性、閉鎖性、実質性、増殖性（plastic）、増殖性（productive）、増殖性（proliferous）、偽膜性、化膿性（purulent）、硬化性、漿液形成性、漿液性、単純、特殊、亜急性、化膿性（suppurative）、中毒性、外傷性及び／又は潰瘍性の1つ又は複数の炎症が含まれるが、これらに限定されない。炎症性障害には、血管（多発性動脈炎、一時的な関節炎）；関節（関節炎：結晶性、骨、乾癬性、反応性、リウマチ様、ライター）；胃腸管（疾患）；皮膚（皮膚炎）；又は多臓器及び組織（全身性エリテマトーデス）に影響を与えるものが限定されることなく更に含まれる。

30

【0066】

本明細書で使用されるとき、用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、所定の状態、症状又は障害又は疾患の低減又は抑制、或いは生物学的活性又は過程のベースライン活性における有意な減少を意味する。

40

【0067】

用語「医薬的に許容可能な」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に記載される化合物の生物学的活性又は特性を抑止しない担体又は希釈剤などの材料を意味する。そのような材料は、それが含有される組成物の構成成分のいずれかと望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく又は有害な方法で相互作用することなく個体に投与される。

【0068】

用語「医薬的に許容可能な担体」は、本明細書で使用されるとき、任意及び全ての溶媒、分散媒体、被覆、界面活性剤、酸化防止剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤（preservatives）、薬剤安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、風味剤、染料など及びこれらの組合せが含まれ、当業者には知られ

50

ている（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Printing Company、1990、1289-1329ページを参照すること）。任意の従来の担体が活性成分と適合性がない場合を除いて、治療又は医薬組成物におけるその使用が考慮される。

【0069】

用語「医薬的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、それが投与される生物体において有意な刺激を引き起こさず、本明細書に記載されている化合物の生物学的活性及び特性を抑止しない化合物の製剤を意味する。

【0070】

用語「組合せ」又は「薬学的組合せ」は、本明細書で使用されるとき、1つを超える活性成分の混合又は組合せの結果として生じ、活性成分の固定化された組合せと固定化されていない組合せの両方を含む生成物を意味する。用語「固定化された組合せ」は、活性成分、例としては式（I）又は式（II）の化合物と追加の治療剤の両方が、単一の実体又は投与の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「固定化されていない組合せ」は、活性成分、例としては式（I）又は式（II）の化合物と追加の治療剤の両方が、別個の実体として患者に、特定の時間制限なしで同時に、並行して又は連続して投与されることを意味し、ここでそのような投与は、患者の身体に2つの化合物の治療上有効なレベルをもたらす。後者は、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0071】

用語「組成物」又は「医薬組成物」は、本明細書で使用されるとき、本明細書において提供される式（I）又は式（II）の化合物などの少なくとも1つの化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／又は賦形剤などの少なくとも1つ、場合により1つを超える他の医薬的に許容可能な化学的構成成分との混合物を意味する。

【0072】

用語「呼吸器疾患」は、本明細書で使用されるとき、鼻腔、咽喉、喉頭、気管、気管支及び肺などの呼吸に関与する臓器に影響を与える疾患を意味する。呼吸器疾患には、喘息、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床型喘息（clinical asthma）、夜間喘息、アレルギー誘発性喘息、アスピリン喘息（aspirin-sensitive asthma）、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過呼吸、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド耐性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎若しくは気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び／又は気道炎症、嚢胞性線維症、並びに低酸素症が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

用語「対象」又は「患者」は、本明細書で使用されるとき、哺乳動物及び非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモットなどが含まれるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例には、トリ、サカナなどが含まれるが、これらに限定されない。頻繁には、対象はヒトであり、本明細書に開示されている疾患又は障害の治療が必要であると診断されたヒトでありうる。

【0074】

本明細書で使用されるとき、対象は、そのような対象がそのような治療によって生物学的、医学的又は生活の質に利益を得る場合、治療が「必要である」。

【0075】

用語「c-k i t インヒビター」は、本明細書で使用されるとき、c-k i t キナーゼを阻害する化合物を意味する。

【0076】

用語「c-k i t 活性に関連する疾患又は障害」は、本明細書で使用されるとき、c-k i t キナーゼに関連する任意の疾患状態を意味する。そのような疾患又は障害には、肥満細胞関連疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、線維症疾患、皮膚疾患、代謝疾患、並びに単

10

20

30

40

50

なる例として、喘息、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、関節リウマチ、多発性硬化症、じんま疹、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、原発性肺高血圧症（PPH）、皮膚病、糖尿病、I型糖尿病及びII型糖尿病などの自己免疫性疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0077】

用語「PDGFRインヒビター」は、本明細書で使用されるとき、PDGFRキナーゼを阻害する化合物を意味する。

【0078】

用語「PDGFR活性に関連する疾患又は障害」は、本明細書で使用されるとき、PDGFRキナーゼに関連する任意の疾患状態を意味する。そのような疾患又は障害には、炎症性疾患、呼吸器疾患、線維症疾患、代謝疾患、並びに単なる例として、喘息、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、関節リウマチ、多発性硬化症、肺動脈性肺高血圧症及び糖尿病などの自己免疫性疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0079】

用語「光学異性体」又は「立体異性体」は、本明細書で使用されるとき、本発明の所定の化合物に存在しうる多様な立体異性体配置のいずれかを意味し、幾何異性体が含まれる。置換基が炭素原子のキラル中心に結合しうるということが理解される。用語「キラル」は、鏡像パートナーを重ね合わせることができない特性を有する分子を意味し、一方、用語「アキラル」は、鏡像パートナーを重ね合わせることができる分子を意味する。したがって、本発明は、化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー又はラセミ化合物を含む。「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对の鏡像異性体の1：1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語は、適切な場合にラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン-インゴルド-プレローグR-S系に従って特定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素の立体化学をR又はSのいずれかにより特定することができる。絶対配置が不明である分割された化合物を、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転する方向（右旋回又は左旋回）に応じて（+）又は（-）と示すことができる。本明細書に記載されている特定の化合物は、1つ又は複数の不斉中心又は軸を含有し、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー及び絶対立体化学に関して（R）-又は（S）-として定義されうる他の立体異性体形態を生じることができる。

【0080】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、本明細書で使用されるとき、対象の生物学的又は医学的反応、例えば、酵素若しくはタンパク質活性の低減若しくは阻害を誘発する又は症状を改善する、状態を緩和する、疾患の進行を緩徐若しくは遅延する又は疾患を予防するなどの本発明の化合物の量を意味する。一つの非限定的な実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与されたとき、（1）（i）c-k i tキナーゼ若しくはc-k i tとPDGFRのキナーゼにより仲介される又は（i i）c-k i tキナーゼ若しくはc-k i tとPDGFRのキナーゼ活性に関連する又は（i i i）c-k i tキナーゼ若しくはc-k i tとPDGFRのキナーゼの活性（正常若しくは異常）により特徴付けられる状態又は障害又は疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、予防及び／又は改善すること；或いは（2）c-k i tキナーゼ又はc-k i t及びPDGFRキナーゼの活性を低減又は阻害すること；或いは（3）c-k i tキナーゼ又はc-k i t及びPDGFRキナーゼの発現を低減又は阻害することにより有効である、本発明の化合物の量を意味する。別の非限定的な実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞又は組織又は非細胞性の生物学的材料又は培地に投与されたとき、c-k i tキナーゼ若しくはc-k i tとPDGFRのキナーゼの活性を少なくとも部分的に低減若しくは阻害すること；又はc-k i tキナーゼ若しくはc-k i tとPDGFRのキナーゼの発現を少なくとも部分的

に低減若しくは阻害することに有効である、本発明の化合物の量を意味する。

【0081】

用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、本明細書で使用されるとき、疾患若しくは状態の症状を緩和、寛解若しくは改善する、追加の症状を予防する、症状の基礎的な代謝原因を改善又は予防する、疾患若しくは状態を阻害する、疾患若しくは状態の発生を阻止する、疾患若しくは状態を軽減する、疾患若しくは状態を退行させる、疾患若しくは状態により引き起こされる状態を軽減する又は疾患若しくは状態の症状を予防的及び／若しくは治療的のいずれかにより止める方法を意味する。

【0082】

加えて、本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害における用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、一つの実施形態において、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発生を緩徐又は阻止又は低減すること）を意味する。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、患者により認識できないものを含む少なくとも1つの身体的なパラメータを緩和又は改善することを意味する。なお別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の身体的（例えば、認識される症状の安定化）、生理的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか又は両方の調整を意味する。なお別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症又は発生又は進行を予防又は遅延することを意味する。

【0083】

本明細書において提供される化合物の名称は、ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft (登録商標)) 又はJChemバージョン5.3.1 (ChemAxon) を使用して得た。

【0084】

特に特定されない限り、用語「本発明の化合物」又は「本明細書において提供される化合物」は、式(I)及び式(II)とその下位式(subformulae)（例えば、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)、式(IIb)、式(Ic)、式(IIc)、式(Id)、式(IId)、式(Ie)、式(IIe)、式(If)及び式(IIf)）の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、水和物又は溶媒和物、立体異性体（ジアステレオ異性体及び鏡像異性体を含む）、互変異性体及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）を意味する。本発明の化合物は、式(I)と式(II)（又はその下位式）の化合物及びその塩の多形体を更に含む。

【0085】

本明細書で使用されるとき、本発明の文脈（とりわけ、特許請求の範囲の文脈）において使用される用語「a」、「an」、「the」及び類似の用語は、本明細書において特に指示のない限り又は文脈により明確に否定されない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。

【0086】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書において特に指示のない限り又は文脈により明確に否定されない限り、任意の適切な順番で実施することができる。本明細書において提供される任意及び全ての例又は例示的言語（例えば、「など」）の使用は、単に、本発明をより良く説明することが意図され、特に主張のない限り、本発明の範囲に制限を課すことはない。

【0087】

列挙された本発明の多様な実施形態が本明細書に記載される。それぞれの実施形態において特定された特徴を他の特定された特徴と組み合わせて、本発明の更なる実施形態を提供できることが理解される。

【0088】

（好ましい実施形態の説明）

本明細書において提供されるものは、c-k i t キナーゼ又はc-k i t とPDGFR

のキナーゼのインヒビターである、化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体である。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を750~1000の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を500~750の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を250~500の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を100~250の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を75~100の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を50~75の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を25~50の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を10~25の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を7.5~10の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を5~7.5の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を2.5~5の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} とc-k i t阻害の IC_{50} の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を1~2.5の範囲で有する。本明細書において提供される化合物の特定の実施形態は、PDGFR阻害の IC_{50} の IC_{50} とc-k i t阻害の比($IC_{50} \text{ PDGFR} / IC_{50} \text{ c-k i t}$)を0.95~2.5の範囲で有する。

【0089】

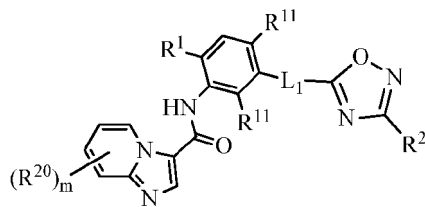
また本明細書において提供されるものは、そのような化合物を含む医薬組成物である。本明細書において更に提供されるものは、そのような化合物及び医薬組成物を使用する、c-k i tキナーゼ又はc-k i tとPDGFRのキナーゼに関連する疾患及び／又は障害の治療方法である。

【0090】

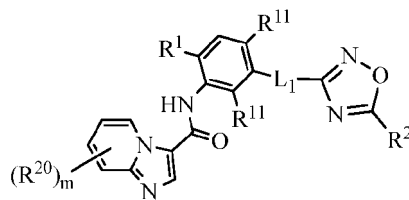
本発明の、c-k i tキナーゼ又はc-k i tとPDGFRのキナーゼのインヒビターは、式(I)又は式(II)の構造を有する化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物であり：

【0091】

【化 4】



式 (I)



式 (II)

[式中、

m は1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_n R^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_n O)_t R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n O (CR^9_2)_n R^7$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n CN$ から選択されるか；又は

m は4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_1 は、結合、 $-NH-$ 又は $-C(=O)NH-$ であり；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_n O-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n OC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は $L_2 R^3$ であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_n R^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4 C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 (CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 S(=O)_2 R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_n OR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_n R^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2 R^4$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 R^8$ 、 $-S(=O)_2 N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2 NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n OR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_nOR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

tは、1、2又は3であり；

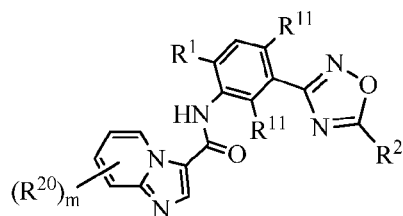
各nは、1、2、3及び4から独立して選択される]。

【0092】

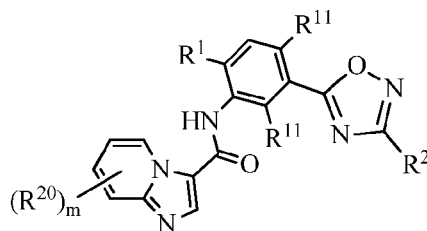
式(I)又は式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物の特定の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物は、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)又は式(IIb)：

【0093】

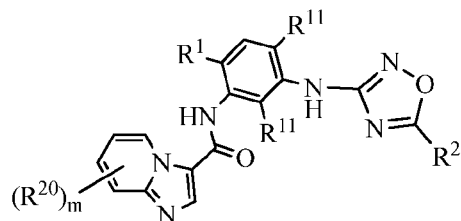
【化 5】



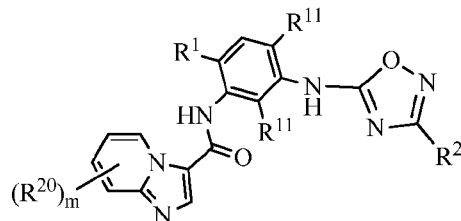
式 (Ia)



式 (IIa)



式 (Ib)



式 (IIb)

[式中、

mは1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_n R^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_n O)_t R^4$ 、 $-(CR^9_2)_n O(CR^9_2)_n R^7$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_n CN$ から選択されるか；又は

mは4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_n O-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_n C(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n OC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_n NR^4 C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は $L_2 R^3$ であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_n R^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4 C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4 C(=O)(CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 (CR^9_2)_n OR^4$ 、 $-NR^4 S(=O)_2 R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_n OR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_n R^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2 R^4$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 R^8$ 、 $-S(=O)_2 N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2 NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n C(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9_2)_n OR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

₆ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

t は、1、2 又は 3 であり；

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]
の構造を有する化合物である。

【0094】

式 (I) 又は式 (II) の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物 (例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物の特定の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、式 (Ia)、式 (IIa)、式 (Ib)、式 (IIb)、式 (Ic)、式 (IIc)、式 (

10

20

30

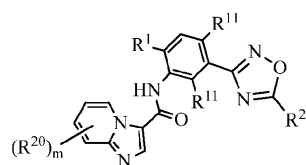
40

50

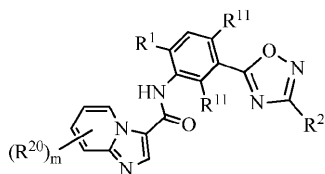
I d)、式 (I I d)、式 (I e)、式 (I I e)、式 (I f) 又は式 (I I f) :

【0095】

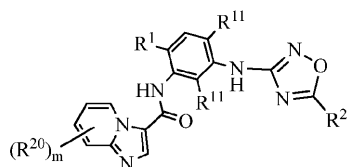
【化6】



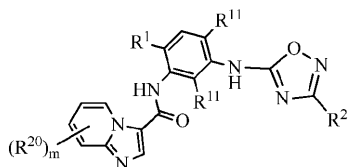
式 (Ia)



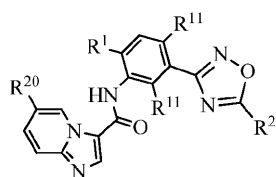
式 (IIa)



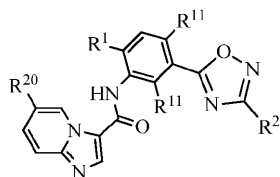
式 (Ib)



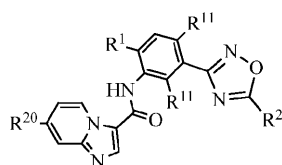
式 (IIb)



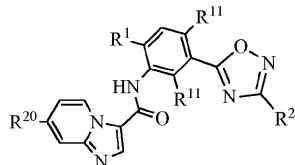
式 (Ic)



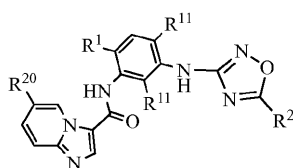
式 (IIc)



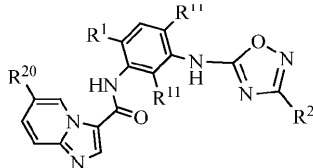
式 (Id)



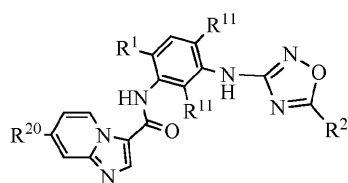
式 (IIId)



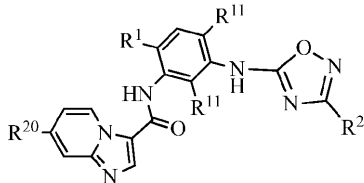
式 (Ie)



式 (IIe)



式 (If)



式 (IIIf)

[式中、

mは1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

mは4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

10

20

30

40

50

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^2 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9_2)_nOR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9_2)_nR^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ 、スピロ結合ジオキソラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nOR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ～ 6 員ヘテロアリール、N から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する非置換 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 5 ～ 6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

10

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 5 ～ 6 員ヘテロアリール、N から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されており；

t は、1、2 又は 3 であり；

各 n は、1、2、3 及び 4 から独立して選択される]
の構造を有する化合物である。

20

【0096】

本明細書において提供される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、並びに医薬組成物は、そのような化合物、及びそれらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、並びに医薬組成物の全ての適切な同位体変種も含む。したがって、本明細書に提示される任意の式は、化合物の非標識形態と共に同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は、1 個又は複数の原子が、選択される原子質量又は質量数を有する原子に置き換えられていることを除いて、本明細書に提示されている式により示されている構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体が含まれる。本発明は、本明細書において定義される多様な同位体標識化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体又は ^2H 及び ^{13}C などの非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝研究 (^{14}C を用いた)、反応動力学研究 (例えば、 ^2H 若しくは ^3H を用いた)、薬剤若しくは基質組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法 (PET) 若しくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) などの検出若しくは画像化技術又は患者の放射活性治療 (radioactive treatment) において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識化合物は、PET 又は SPECT 研究にとって特に望ましいことがある。式 (I) の同位体標識化合物は、一般に、当業者に既知の従来技術により又は以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例及び調製例に記載されているものと類似のプロセスにより調製することができる。

30

40

【0097】

更に、より重い同位体、特に重水素 (すなわち、 ^2H 又は D) による置換は、より大きな代謝安定性、例えば増加したインビボ半減期又は低減された投与必要量又は治療指数の改善によってもたらされる特定の治療上の利点が見られる。この文脈における重水素は、式 (I) の化合物の置換基として考慮されることが理解される。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義することができる。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用されるとき、同位体存在度と特定の同位体の天然存在度との比を意味する。本発明の化合物における置換基が、示される重水素である場合、そのような化合物は、それぞれ指定された重水素原子の同位体濃縮係数が少なくとも 3500 (それぞれ指定された重水素原子による 52.5% の重水素組込み)、少なくとも 4000 (

50

60%の重水素組込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組込み)、少なくとも5000(75%の重水素組込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組込み)、少なくとも6000(90%の重水素組込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組込み)、少なくとも6600(99%の重水素組込み)又は少なくとも6633.3(99.5%の重水素組込み)である。

【0098】

本発明の医薬的に許容可能な溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体で置換されうるもの、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOが含まれる。

【0099】

本発明の化合物、すなわち、水素結合の供与体及び／又は受容体として作用することができる基を含有する式(I)及び式(II)の化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成する能力がありうる。これらの共結晶は、既知の共結晶形成手順により式(I)の化合物から調製することができる。そのような手順には、粉碎、加熱、同時昇華、同時溶解又は式(I)の化合物を結晶化条件下において共結晶形成剤と溶液中で接触させ、それにより形成された共結晶を単離することを含む。適切な共結晶形成剤には、WO2004/078163に記載されたものが含まれる。したがって、本発明は、式(I)及び式(II)の化合物を含む共結晶を更に提供する。

【0100】

式(I)又は式(II)の化合物を作製するプロセス

式(I)又は式(II)の化合物を調製する一般的な手順は、下記の実施例に記載されている。記載されている反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基を、最終生成物においてこれらが望まれる場合に保護して、反応におけるこれらの不必要な関与を回避することができる。従来の保護基を標準的な実施(例えば、T.W. Greene及びP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley and Sons、1991を参照すること)に従って使用することができる。

【0101】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式(I)又は式(II)の化合物は、式(I)又は式(II)の化合物の遊離塩基形態を、理論量の適切な医薬的に許容可能な有機酸若しくは無機酸又は適切なアニオン交換試薬と反応させることにより、医薬的に許容可能な酸付加塩として調製される。他の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物の医薬的に許容可能な塩基付加塩は、式(I)又は式(II)の化合物の遊離酸形態を、理論量の適切な医薬的に許容可能な有機塩基若しくは無機塩基又は適切なイオン交換試薬と反応させることにより調製される。そのような反応は、典型的には、水中又は有機溶媒中又はこれらの2つの混合物中で実施される。一般に、実行可能である場合は、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。

【0102】

あるいは、式(I)又は式(II)の化合物の塩形態は、出発材料又は中間体の塩を使用して調製される。特定の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物は、シュウ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩が含まれるが、これらに限定されない他の塩形態である。特定の実施形態において、酸及び塩基のヘミ塩が形成され、例えばヘミ硫酸塩及びヘミカルシウム塩である。

【0103】

式(I)又は式(II)の化合物のそのような医薬的に許容可能な酸付加塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、ベシル酸塩(besylatye)、重炭酸塩/炭酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、クロロテオフィ

10

20

30

40

50

ロン酸塩 (chlorthephyllonate)、ナフタレンスルホン酸塩 (例えば、2-ナフタレンスルホネート)、ヘキサン酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩 (esylate)、グルセプ酸塩 (gluceptate)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩 (hibenzate)、馬尿酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、ラクトビオン酸塩 (lactobionate)、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩 (napsylate)、ナフチル酸塩 (naphthylate)、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、オロト酸塩 (orotate)、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩 (pamoate)、リン酸塩/リン酸水素/リン酸二水素、ポリガラクトロン酸塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、スルホサリチル酸塩、タンニン酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びキシノホ酸塩 (xinofoate) が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0104】

式 (I) 又は式 (I I) の化合物の特定の医薬的に許容可能な酸付加塩の形成に使用される有機酸又は無機酸には、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸又はヘキサン酸が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0105】

式 (I) 又は式 (I I) の化合物のそのような医薬的に許容可能な塩基付加塩には、アンモニウム、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、銅、ジエチルアミン、ジオラミン (diolamine)、グリシン、イソプロピルアミン、コリネート (cholineate)、ジエタノールアミン、ピペラジン、鉄、リシン、マグネシウム、メグルミン、オーラミン (olamine)、カリウム、銀、ナトリウム、トロメタミン及び亜鉛の塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0106】

式 (I) 又は式 (I I) の化合物の特定の医薬的に許容可能な塩基付加塩の形成に使用される有機又は無機塩基には、アンモニウム塩及び周期表の I から X I I の列の金属から誘導される塩又は第一級、第二級及び第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などから誘導される塩が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0107】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式 (I) 又は式 (I I) の化合物の遊離酸又は遊離塩基形態は、それぞれ対応する塩基付加塩又は酸付加塩形態から調製される。例えば、酸付加塩形態の式 (I) の化合物は、適切な塩基 (単なる例として、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど) による処理によって対応する遊離塩基に変換される。例えば、塩基付加塩形態の式 (I) の化合物は、適切な酸 (単なる例として、塩酸) による処理によって対応する遊離酸に変換される。

40

【0108】

追加の適切な塩のリストは、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、(1985);及び「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl及びWermuth、(Wiley-VCH、Weinheim、Germany、2002)において見出すことができる。

【0109】

特定の実施形態において、非酸化形態の式 (I) 又は式 (I I) の化合物は、還元剤 (単なる例として、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物など) により、適切な不活性有機溶媒 (単なる例として、アセトニトリル、エタノール、ジオキサン水溶液など) において0~8

50

0℃で処理することによって、式(I)又は式(II)の化合物のN-オキシドから調製される。

【0110】

特定の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物は、当業者に既知の方法を使用して保護誘導体として調製される。保護基の作製及びそれらの除去に適用される技術の詳細な記載は、T. W. Greene、「Protecting Groups in Organic Chemistry」、第3版、John Wiley and Sons, Inc., 1999において見出すことができる。

【0111】

特定の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物)として調製又は形成される。特定の実施形態において、式(I)又は式(II)の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノールのような有機溶媒を使用する、水性/有機溶媒混合物からの再結晶化により調製される。

10

【0112】

更に、塩を含む本発明の化合物は、水和物の形態で得ること又はこれらの結晶化に使用される他の溶媒を含むこともできる。本発明の化合物は、本質的に又は設計により、医薬的に許容可能な溶媒(水を含む)と溶媒和物を形成することができ、したがって、本発明は溶媒和と非溶媒和の両方の形態を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物(その医薬的に許容可能な塩を含む)と、1つ又は複数の溶媒分子との分子複合体を意味する。そのような溶媒分子は、医薬技術において一般的に使用されるものであり、これらは受容者に無害であることが知られており、例えば水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を意味する。

20

【0113】

塩、水和物及び溶媒和物を含む本発明の化合物は、本質的に又は設計により多形体を形成することができる。

【0114】

本発明の化合物の任意の不斉原子(例えば、炭素など)は、ラセミとして又は鏡像的に濃縮して存在することができ、例えば(R)-、(S)-又は(R, S)-配置である。特定の実施形態において、各不斉原子は、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を、(R)-又は(S)-配置に有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能であれば、シス-(Z)-又はトランス-(E)-形態で存在しうる。

30

【0115】

したがって、本明細書で使用されるとき、本発明の化合物は、例えば実質的に純粋な幾何(シス若しくはトランス)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(対掌体)、ラセミ化合物又はこれらの混合物として、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はこれらの混合物のうちの1つの形態でありうる。

【0116】

異性体の得られる任意の混合物を、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶により、構成要素の物理化学的な差に基づいて、純粋又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に分離することができる。最終生成物又は中間体の得られる任意のラセミ化合物を、既知の方法により、例えば、光学的に活性な酸又は塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体に分割することができる。特に、このように塩基性部分を用いて、光学的に活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O、O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸により形成された塩の例えば分別結晶により、本発明の化合物をこれらの光学的対掌体に分割することができる。ラセミ生成物を、キラルクロマトグラフィーにより、例えば、キラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)により分割

40

50

することもできる。

【0117】

特定の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、個別の立体異性体として調製される。他の実施形態において、本明細書に提供される式 (I) 又は式 (II) の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させて、一对のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な鏡像異性体を回収することによって、個別の立体異性体として調製される。特定の実施形態において、鏡像異性体の分割は、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の共有ジアステレオマー誘導体を使用して又は分離可能な複合体 (例えば、結晶質ジアステレオマー塩) を使用して実施される。ジアステレオマーは、特有の物理的特性 (例えば、融点、沸点、可溶性、反応性など) を有し、これらの相違点の利用により容易に分離される。特定の実施形態において、ジアステレオマーは、クロマトグラフィーにより又は可溶性の差に基づいた分離/分割技術により分離される。次に光学的に純粋な鏡像異性体は、ラセミ化を生じない任意の実用的な手段により、分割剤と共に回収される。ラセミ混合物からの化合物の立体異性体の分割に適用される技術のより詳細な記載は、Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilen、「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、John Wiley And Sons, Inc.、1981 において見出すことができる。

10

【0118】

本発明により得られる異性体の混合物を、当業者に既知の方法により個別の異性体に分離することができ、ジアステレオ異性体を、例えば、多相溶媒混合物への分配、再結晶化及び/若しくは例えばシリカゲルのクロマトグラフィー分離により又は例えば逆相カラムの中圧液体クロマトグラフィーにより分離することができ、ラセミ化合物を、例えば、光学的に純粋な塩形成試薬との塩形成及びそのようにして得られたジアステレオ異性体の混合物の、例えば分別結晶を用いる分離により又は光学的に活性なカラム材料のクロマトグラフィーにより分離することができる。

20

【0119】

出発材料及び手順の選択に応じて、本発明の化合物の特定の実施形態は、可能な異性体の 1 つの形態又はその混合物として、例えば純粋な光学異性体として又は不斉炭素原子の数に応じてラセミ化合物及びジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として存在する。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物及び光学的に純粋な形態を含むそのような全ての可能な異性体を含むことが意図される。光学的に活性な (R) - 及び (S) - 異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製されうる又は従来技術を使用して分割されうる。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E 又は Z 配置でありうる。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基はシス又はトランス配置を有することができる。全ての互変異性形態が含まれることも意図される。

30

【0120】

式 (I) 又は式 (II) の化合物は、本明細書に記載され、実施例に例示されているプロセスにより作製される。中間体及び最終生成物を、標準的方法に従って、例えばクロマトグラフィー法、分布法、(再) 結晶化などを使用して処理及び/又は精製することができる。本発明は、プロセスの任意の段階で中間体として得られる化合物が出発材料として使用され、残りのプロセス工程が実施されるプロセス、或いは出発材料が反応条件下で形成される又は誘導体の形態、例えば保護形態若しくは塩の形態で使用される又は本発明のプロセスにより得られる化合物がプロセス条件下で生成され、その場で更に処理されるプロセスの形態にも関する。本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発材料、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒及び触媒は、市販されているか又は当業者に既知の有機合成法により生成することができる。

40

【0121】

本発明の化合物の作製に使用される合成スキームの非限定例は、反応スキーム (I) ~ (IV) に例示されている。R₁、R₂₀、R₁₁ 及び R₂ 基は、本明細書において定義

50

されたとおりである。

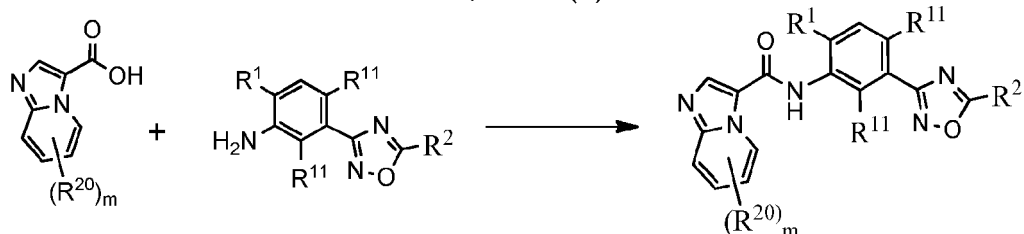
【0122】

スキーム (I) は、アミンを塩基及びカップリング試薬の存在下でカルボン酸とカップリングすることによる、式 (I) の化合物の合成を例示する。単なる例として、カップリング試薬は H A T U であり、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。

【0123】

【化7】

スキーム (I)



10

【0124】

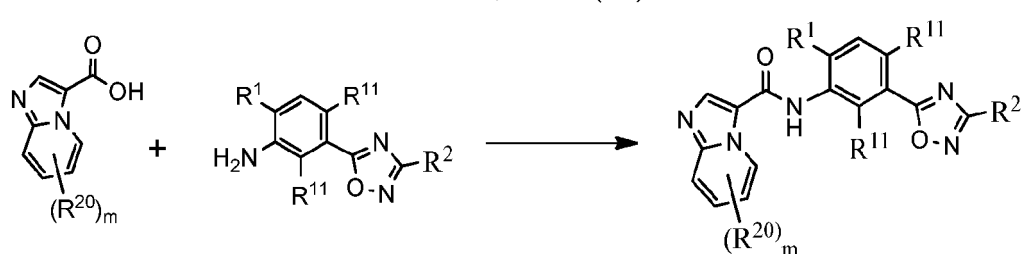
スキーム (II) は、アミンを塩基及びカップリング試薬の存在下でカルボン酸とカップリングすることによる、式 (II) の化合物の合成を例示する。単なる例として、カップリング試薬は H A T U であり、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。

20

【0125】

【化8】

スキーム (II)



30

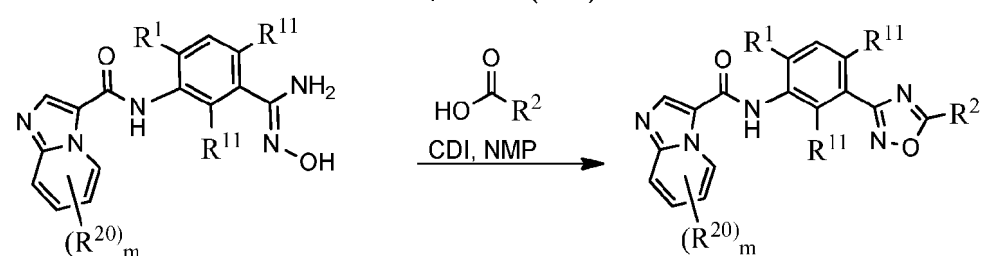
【0126】

スキーム (III) は、対応する N'-ヒドロキシホルムイミドアミド及びカルボン酸からオキサジアゾールを形成することによる、式 (I) の化合物の合成を例示する。

【0127】

【化9】

スキーム (III)



40

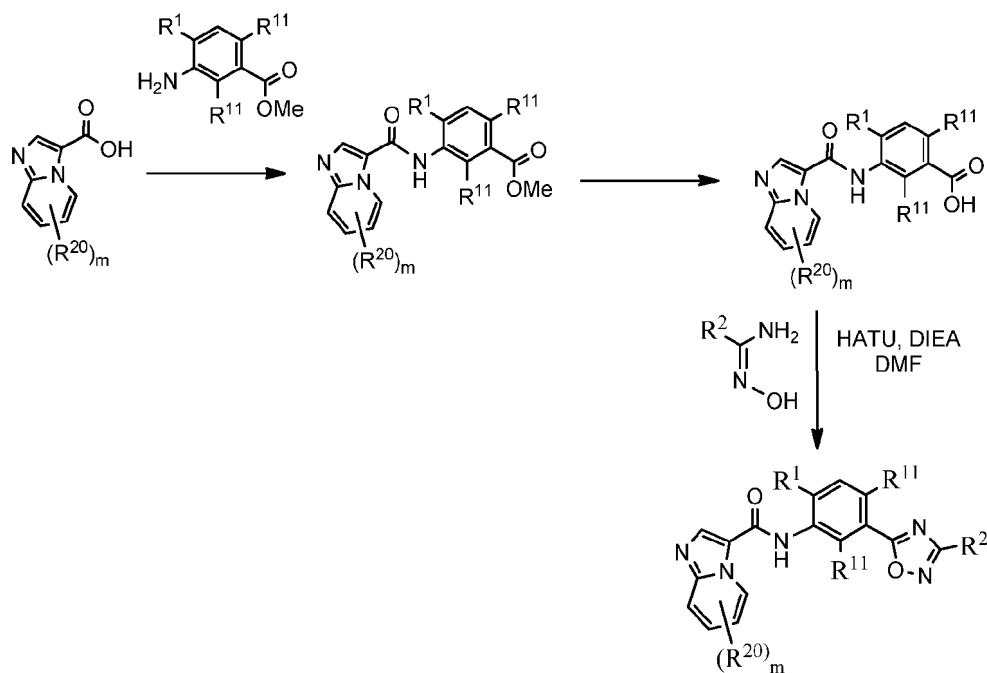
【0128】

スキーム (IV) は、対応する N'-ヒドロキシホルムイミドアミド及びカルボン酸からオキサジアゾールを形成することによる、式 (II) の化合物の合成を例示する。

【0129】

【化 10】

スキーム (IV)



【0130】

本明細書において提供される例は、説明のために提供され、本明細書において提供される式 (I) 又は式 (I I) の化合物及びそのような化合物の調製を制限するものではない。

【0131】

薬理学及び有用性

タンパク質チロシンキナーゼ (PTK) は、多種多様な細胞プロセスの調節及び細胞機能に対する制御の維持において中心的な役割を果たす。タンパク質キナーゼは、リン酸化のプロセスを触媒及び調節し、それによりキナーゼは、多様な細胞外シグナルに応答してリン酸基をタンパク質又は脂質標的に共有結合させる。そのような刺激の例には、ホルモン、神経伝達物質、増殖及び分化因子、細胞周期事象、環境ストレス及び栄養ストレスが含まれる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御及び細胞周期の調節に関連する1つ又は複数の細胞応答に影響を与える。

【0132】

多くの疾患は、タンパク質キナーゼ仲介事象により引き金を引かれる異常細胞応答に関連する。これらの疾患には、自己免疫性疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経及び神経変性疾患、癌、心血管疾患、呼吸器疾患、アレルギー及び喘息、アルツハイマー病、並びにホルモン関連疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0133】

タンパク質チロシンキナーゼの例には、

(a) I r k、I G F R-1、Z a p-70、B m x、B t k、C H K (C s k 相同キナーゼ)、C S K (C-末端 S r c キナーゼ)、I t k-1、S r c (c-S r c、L y n、F y n、L c k、S y k、H c k、Y e s、B l k、F g r 及び F r k)、T e c、T x k/R l k、A b l、E G F R (E G F R-1/E r b B-1、E r b B-2/N E U/H E R-2、E r b B-3 及び E r b B-4)、F A K、F G F 1 R (また、F G F R 1 若しくは F G R-1)、F G F 2 R (また、F G R-2)、M E T (また、M e t-I 若しくは c-M E T)、P D G F R (α 及び β)、T i e-1、T i e-2 (また、T

e k-1若しくはT e k)、V E G F R 1 (また、F L T-1)、V E G F R 2 (また、K D R)、F L T-3、F L T-4、c-K I T、J A K 1、J A K 2、J A K 3、T Y K 2、L O K、R E T、T R K A、P Y K 2、A L K (未分化リンパ腫キナーゼ)、E P H A (1~8)、E P H B (1~6)、R O N、F e s、F e r又はE P H B 4 (また、E P H B 4-1)などのチロシンキナーゼ、並びに

(b) A u r o r a、c-R A F、S G K、M A Pキナーゼ (例えば、M K K 4、M K K 6など)、S A P K 2 α 、S A P K 2 β 、A r k、A T M (1~3)、C a m K (1~I V)、C a m K K、C h k 1及び2 (チェックポイントキナーゼ)、C K I、C K 2、E r k、I K K-I (また、I K K- α 又はC H U K)、I K K-2 (また、I K K- β)、I l k、J n k (1~3)、L i m K (1及び2)、M L K 3 R a f (A、B及びC)、C D K (1~10)、P K C (全てのP K Cサブタイプを含む)、P l k (1~3)、N I K、P a k (1~3)、P D K 1、P K R、R h o K、R I P、R I P-2、G S K 3 (α 及び β)、P K A、P 3 8、E r k (1~3)、P K B (全てのP K Bサブタイプを含む) (また、A K T-1、A K T-2、A K T-3又はA K T 3-1)、I R A K 1、F R K、S G K、T A K 1及びT p 1-2 (また、C O T)などのセリン/トレオニンキナーゼ

が含まれるが、これらに限定されない。

【0134】

リン酸化は、繁殖、増殖、分化、代謝、アポトーシス、運動性、転写、翻訳及び他のシグナル伝達プロセスなどの多様な細胞プロセスを調整又は調節する。異常又は過剰P T K活性は、良性及び悪性増殖障害、免疫系の不適切な活性化によりもたらされる疾患及び神経系の不適切な活性化によりもたらされる疾患が含まれるが、これらに限定されない多くの疾患状態において観察されてきた。特定の疾患及び疾患状態には、自己免疫性障害、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性に起因する脈絡膜血管新生、乾癬、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、関節炎における骨液パニヌス浸入 (synovial pannus invasion in arthritis)、多発性硬化症、重症筋無力症、真性糖尿病、糖尿病性血管障害、未熟児網膜症、小児血管腫、非小細胞肺、膀胱及び頭頸部の癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、胃及び膵癌、乾癬、線維症、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、自己免疫性疾患、アレルギー、呼吸器疾患、喘息、移植拒絶、炎症、血栓症、網膜血管繁殖、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、骨疾患、移植片若しくは骨髄移植拒絶、狼瘡、慢性膵炎、悪液質、敗血症性ショック、線維繁殖性及び分化性皮膚疾患又は障害、中枢神経系疾患、神経変性疾患、脳及び脊髄損傷後の神経傷害及び軸索変性に関連する障害又は状態、急性又は慢性癌、眼の疾患、ウイルス感染、心疾患、肺臓若しくは肺疾患又は腎臓若しくは腎疾患及び気管支炎が含まれるが、これらに限定されない。

【0135】

チロシンキナーゼは、レセプター型 (細胞外、膜貫通及び細胞内ドメインを有する) 又は非レセプター型 (完全に細胞内にある) タンパク質チロシンキナーゼに大きく分類することができる。チロシンキナーゼは、A T Pの末端リン酸塩をタンパク質のチロシン残基に転移し、それによってシグナル伝達経路を活性化又は不活性化する。例えば過剰発現又は突然変異によるこれらのキナーゼの多くの不適切な又は制御されていない活性化 (異常タンパク質チロシンキナーゼ活性) は、制御されない細胞増殖をもたらす。タンパク質チロシンキナーゼの多くは、レセプター型又は非レセプター型チロシンキナーゼにかかわらず、免疫調整、炎症又は癌などの増殖障害が含まれるが、これらに限定されない多数の病原性状態に関与する細胞シグナル伝達経路に関与することが見出されている。

【0136】

c-k i t

肥満細胞は、C D 3 4、c-k i t及びC D 1 3抗原を発現する造血幹細胞の特定のサブセットから誘導される組織要素である。肥満細胞は、組織の位置及び構造のみならず、機能及び組織化学的レベルに関してもそれらの異質性によって特徴付けられる。未熟肥満細胞前駆体は、血流中を循環し、多様な組織に分化する。これらの分化及び繁殖プロセス

は、サイトカインの影響下にあり、重要なもののうちの1つは幹細胞因子（SCF）であり、c-Ki tリガンド、造血幹細胞因子又は肥満細胞増殖因子とも呼ばれる。幹細胞因子レセプターは、癌原遺伝子のc-k i tによりコードされ、これは、造血前駆細胞、肥満細胞、胚細胞、カハール介在細胞（ICC）及び一部のヒト腫瘍において発現しており、非造血細胞においても発現している。

【0137】

幹細胞因子（SCF）は、c-k i tリガンドとしても知られており、ヒト肥満細胞増殖及び機能に対する主要な調節因子である。SCFレセプターであるc-k i tレセプターは、SCF結合に応答して細胞増殖及び繁殖シグナル伝達カスケードを開始する、I I I型膜貫通レセプタータンパク質チロシンキナーゼである。SCFによるc-k i tレセプターのライゲーシオンは、その二量体化、続いてそのリン酸転移（transphorylation）を誘発し、多様な細胞質内基質の動員及び活性化をもたらす。これらの活性化された基質は、細胞増殖及び活性化に関わる複数の細胞内シグナル伝達経路を誘発する。これらのタンパク質は、多くの細胞機構に参与することが知られており、これが破損される場合、異常細胞増殖及び移動、並びに炎症などの障害をもたらす。

【0138】

肥満細胞、SCF及びc-k i tレセプターの関係は、以下の参考文献において考察されている：Huang, E.ら、「The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus」、Cell、63、225-233、1990；Zsebo, K.M.ら、「Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor」、Cell、63、213-224、1990；Zhang, S.ら、「Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts」、J. Pathol.、180、95-10、1996；Zhang, S.ら、「Human mast cells express stem cell factor」、J. Pathol.、186、59-66、1998；Kassel, O.ら、「Up and down-regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture」、Mol. Pharmacol.、54、1073-1079、1998；Kassel, O.ら、「Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor」、Eur. Respir. J.、13、951-954、1999；Kassel, O.ら、「The Stem Cell Factor, Stem cell factor, its Properties and Potential Role in the Airways」、Pulmonary Pharmacology & Therapeutics、14、227-288、2001；de Paulis, A.ら、「Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells」、J. Immunol.、163、2799-2808、1999；Mol, C.D.ら、「Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation」、J. Biol. Chem.、278、31461-31464、2003；Iemura, A.ら、「The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis」、Am. J. Pathol.、144、321-328、1994；Nilsson, G.ら、「Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells」、J. Immunol.、153、3717-3723、1994；Meininger, C.J.ら、「The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant」、Blood、79、958-963、1992及びKinashi, T.ら、「Steel factor and c-kit regulate cell-matrix adhesion」、Blood、83、1033-1038、1994。

【0139】

以下の参考文献は、c-k i tシグナル伝達経路、並びにそれと多様な下流経路との関係及び肥満細胞に関連する疾患との関係を考察している：Thommes, K.ら、「Identification of Tyr-703 and Tyr-936 as the primary association sites for Grb2 and Grb7 in the c-Kit/stem cell factor receptor」、Biochem. J.、341、211-216、1999；Ishizuka, T.ら、「Stem cell factor augments Fc epsilon RI-mediated TNF-alpha production and stimulates MAP kinases via a different pathway in MC/9 mast cells」、J. Immunol.、161、3624-3630、1998；Timokhina, I.ら、「Kit signaling through PI 3-kinase and Src kinase pathways: an essential role for Rac1 and JNK activation in mast cell proliferation」、EMBO J.、17、6250-6262、1998；Tang, B.ら、「Tec kinase as

10

20

30

40

50

sociates with c-kit and is tyrosine phosphorylated and activated following stem cell factor binding」、Mol. Cell. Biol., 14、8432-8437、1994及びUeda, S.ら、「Critical roles of c-Kit tyrosine residues 567 and 719 in stem cell factor-induced chemotaxis: contribution of src family kinase and PI3-kinase on calcium mobilization and cell migration」、Blood、99、3342-3349、2002。

【0140】

肥満細胞はアレルギー性炎症における主要なエフェクター細胞である。肥満細胞は、急性炎症及び線維症などの他の病原性プロセスにも関与している。患者の組織に存在する肥満細胞は、自己免疫性疾患（多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD））、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、じんま疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚性壊死細静脈炎（cutaneous necrotizing venulitis）及び昆虫刺傷皮膚炎、並びに気管支喘息）、腫瘍血管形成、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、胃腸管間質性腫瘍、小細胞肺癌、黒色腫、乳癌、急性骨髄性白血病、神経膠芽腫、神経芽細胞腫及び肥満細胞症、炎症性疾患、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、過敏性腸症候群（IBS）、CNS障害、並びに間質性膀胱炎などの疾患の発生に関わる又は寄与する。これらの疾患において、肥満細胞は、異なるプロテアーゼと、3つの群：前形成（preformed）顆粒関連メディエーター（ヒスタミン、プロテオグリカン及び中性プロテアーゼ）、脂質由来メディエーター（プロスタグランジン、トロンボキサン及びロイコトリエン）、並びに多様なサイトカイン（IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α 、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2及びIFN- γ ）に分類されるメディエーターとのカクテルを放出することにより組織の破壊に関与する。活性化された脂肪細胞によるメディエーター（TNF- α 、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなど）とプロテアーゼの遊離は、i）炎症及び血管拡張を誘発することがあり、ii）組織破壊プロセスに関与しうる。

【0141】

加えて、肥満細胞活性化は、アレルギー性メディエーター、プロテアーゼ、ケモカイン、例えばMCP-1及びRANTES、ロイコトリエン、プロスタグランジン及びニューロトロフィンの分泌、並びにサイトカイン遺伝子転写（IL-4、IL-5、IL-6、IL-13、TNF- α 及びGM-CSF）の誘発などの多様なエフェクター応答を誘発する。これらのメディエーターは、内皮細胞、平滑筋細胞及び線維芽細胞に対する及び細胞外マトリックスに対するこれらの効果により、並びに他の炎症性細胞の動員により喘息表現型を作り出すことに寄与する。

【0142】

喘息は、気流閉塞、気管支過敏性及び気道炎症により特徴付けられる。気道炎症は、喘息の発生及び永続化における主な因子である。アレルギー性喘息では、アレルゲンが、アレルゲン特異的IgEの産生をもたらすTリンパ球仲介応答（TH2）を誘発することにより炎症性プロセスを開始すると考えられる。IgEは肺肥満細胞におけるその高親和性レセプターFc ϵ RIに結合し、I型（IgE仲介）の即時アレルギー応答の引き金を引く。このように、肥満細胞は喘息において役割を果たす。

【0143】

ストレス、外傷、感染及び神経伝達物質などの異なる刺激による肥満細胞の活性化は、CNS障害を引き起こす化学的不均衡の悪化にも関与する。より詳細には、肥満細胞脱顆粒は、ニューロテンシン、ソマトスタチン、サブスタンスP及びアセチルコリンなどの一般的な神経伝達物質により、特にNGFなどの増殖又は生存因子により刺激される。そのような刺激の応答に関与する肥満細胞は、脳肥満細胞でありうるが、最終的に感覚、運動又は脳ニューロンに到達する顆粒の内容物を血流中に放出する他の肥満細胞でもありうる。肥満細胞活性化の後、放出された顆粒は、神経伝達及びニューロン生存を調整及び変更することができる多様な因子を遊離する。そのような因子のうち、セロトニンが重要であり、それは、遊離セロトニンレベルの増加がうつ病患者において観察されているからであ

る。あるいは、セロトニンの突然のバーストの後に、一定期間のセロトニン不足が生じることがあり、疼痛及び片頭痛をもたらす。その結果、肥満細胞は、神経伝達の調節解除をオートクリン又はパラクリンの方法で悪化させると考えられる。例えば、セロトニンなどの神経伝達物質の不安又はストレス誘発性放出は、肥満細胞を活性化し、次にこれはその顆粒の内容物を放出して、CNS障害をもたらす脳の化学的不均衡に更に寄与する。

【0144】

肥満細胞により放出される他のメディエーターを、血管作用性、侵害受容性、炎症促進性及び他の神経伝達物質に分類することができる。まとめると、これらの因子は、感覚、運動又はCNSニューロンであるかにかかわらず、ニューロンの活性に攪乱を誘発することができる。加えて、肥満細胞症に罹患している患者は、通常の個体群よりもCNS障害を発生する傾向がある。このことは、肥満細胞の脱顆粒を誘発し、化学的不均衡及び神経伝達変更に寄与する因子のバーストを誘発する、c-kitレセプターにおける活性化突然変異の存在により説明することができる。

10

【0145】

サリチル酸誘導体、モルヒネ誘導体、オピオイド、ヘロイン、アンフェタミン、アルコール、ニコチン、鎮痛薬、麻酔薬及び抗不安薬 (anxiolytics) が含まれるが、これらに限定されない異なる薬物による肥満細胞の活性化は、肥満細胞の脱顆粒をもたらす、これは薬物習慣性及び退薬症候群の原因である化学的不均衡の悪化に関与する。肥満細胞活性化の後、放出された顆粒は、神経伝達を調整及び変更することができる多様な因子を遊離する。そのような因子のうち、肥満細胞顆粒に結合又は貯蔵されているのはモルヒネである。タバコの煙も、イヌの肥満細胞からのメディエーターの放出を誘発し、プロスタグランジン産生を調整し喘息をもたらす。加えて、肥満細胞症に罹患している患者は、通常の個体群よりも物質使用障害を発生する傾向がある。このことは、肥満細胞の脱顆粒を誘発し、化学的不均衡及び神経伝達変更に寄与する因子のバーストを誘発する、c-kitレセプターにおける活性化突然変異の存在により説明することができる。

20

【0146】

肥満細胞は、薬物依存及び退薬症状に関与する又は寄与することも同定されている。

【0147】

多様な疾患における肥満細胞、SCF及びc-kitキナーゼの関係は、以下の参考文献において考察されている：Oliveiraら、「Stem Cell Factor: A Hemopoietic Cytokine with Important Targets in Asthma」、Current Drug Targets、2: 313-318、2003；Puxedduら、「Mast cells in allergy and beyond」、The International Journal of Biochemistry & Cell Biology、35: 1601-1607、2003；Rottemら、「Mast cells and autoimmunity」、Autoimmunity Reviews、4: 21-27、2005；Woolley, D.E.ら、「The mast cell in inflammatory arthritis」、N. Engl. J. Med.、348:1709-1711、2003；Benoist, C.ら、「Mast cells in autoimmune disease」、Nature、420:875-878、2002；Nigrovic, P.A.ら、「Mast cells in inflammatory arthritis」、Arthritis Res. Ther.、7:1-11、2005；Wang, H.W.ら、「Mast cell accumulation and cytokine expression in the tight skin mouse model of scleroderma」、Exp. Dermatol.、14、295-302、2005；Olsson, N.ら、「Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season」、J. Allergy Clin. Immunol.、105、455-461、2000；Ma, Y.ら、「Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells」、J. Invest. Dermatol.、114、392-394、2000；Kobayashi, Y.ら、「Mst Cells as a Target of Rheumatoid Arthritis Treatment」、Jpn. J. Pharmacol.、7-11、2002及びAl-Muhsen, S.Z.ら、「The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways」、Clin. Exp. Allergy、34、911-916、2004。

30

40

【0148】

加えて、c-kitインヒビターの投与による喘息及び関節炎の治療は、以下の参考文献において提示されている：Takeuchiら、「STI571 inhibits growth and adhesion of h

50

uman mast cells in culture」、Journal of Leukocyte Biology、74: 1026-1034、2003 ; Berlinら、「Treatment of Cockroach Allergen Asthma Model with Imatinib Attenuates Airway Responses」、American Journal of Respiratory and Critical care Medicine、171: 35-39、2005 ; Eklandら、「Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases」、Annals of Medicine、35: 362-367、2003 ; Miyachiら、「Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia」、Clinical Rheumatology、22: 329-332、2003 ; Juurikiviら、「Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovial: a potential approach to the treatment of arthritis」、Ann. Rheum. Dis.、64: 1126-1131、2005 ; Wolf, A.M.ら、「The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF-alpha production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation」、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102:13622-13627、2005 ; Leathら、「Novel and emerging therapies for asthma」、Drug Discovery Today、10(23/24): 1647-1655、2005 ; Berlinら、「Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen-induced asthma」、Laboratory Investigations、86: 557-565、2006 ; Paniaguaら、「Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis」、The Journal of Clinical Investigation、116(10): 2633-2642、2006 ; Wenzelら、「Update in Asthma」、American Journal of Respiratory and Critical care Medicine、173: 698-706、2006 ; Chaudharyら、「Pharmacological Differentiation of Inflammation and Fibrosis in the Bleomycin Model」、American Journal of Respiratory and Critical care Medicine、173: 769-776、2006及びReberら、「Review: Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases」、European Journal of Pharmacology、533: 327-340、2006。

【0149】

c-kitレセプターの活性は、正常な細胞において調節されており、このc-kit遺伝子産物の正常な機能活性は、正常な造血(hematopoiesis)、メラニン形成、配偶子形成(genetogenesis)、並びに肥満細胞の増殖及び分化の維持にとって重要である。c-kitキナーゼ活性の阻害は、肥満細胞の増殖及び分化を低減し、それによって、自己免疫性疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患(IBD)、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、じんま疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚性壊死静脈炎及び昆虫刺傷皮膚炎、気管支喘息、腫瘍血管形成、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、胃腸管間質性腫瘍、小細胞肺癌、黒色腫、乳癌、急性骨髄性白血病、神経膠芽腫、神経芽細胞腫及び肥満細胞症、炎症性疾患、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、過敏性腸症候群(IBS)、CNS障害、並びに間質性膀胱炎などの肥満細胞に関連する疾患及び／又は状態を仲介する。

【0150】

正常な細胞の生理学的活性におけるその重要性に加えて、c-kitキナーゼは、特定のヒト癌の生物学的側面において役割を果たし、調節解除されたc-kitキナーゼ活性は、ヒト癌の病因及び特定の腫瘍型に関わる。c-kitにより仲介される腫瘍細胞増殖の繁殖は、リガンド非依存的な活性化をもたらすc-kitポリペプチドの特定の突然変異により又はレセプターのオートクリン刺激により生じうる。前者の場合では、SCF結合の不在下でのc-kitキナーゼ活性の構成的活性化を引き起こす突然変異が、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、胃腸管間質性腫瘍、小細胞肺癌、黒色腫、乳癌、急性骨髄性白血病、神経膠芽腫、神経芽細胞腫及び肥満細胞症を含む悪性ヒト癌に関わる。

【0151】

c-kitインヒビター及びPDGFRインヒビターの効能を評価する繁殖アッセイは、Kurisuら、「Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with t

the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product」、Blood、78(11): 2834-2840、1991; Heinrichら、「Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor」、Blood、96(3): 925-932、2000; Buchdungerら、「Abl Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 Inhibits In Vitro Signal Transduction Mediated by c-Kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors」、The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、295(1): 139-145、2000; 及び Smolichら、「The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts」、Blood、97(5): 1413-1421、2001に提示されている。このアッセイは、M O 7 e 細胞を使用し、これは、繁殖を S C F に依存するヒト前巨核球白血病細胞系である。これらの参考文献は、Berlinら、Eklandら、及び Miyachi ら（上記に引用）と組み合わせて、この繁殖アッセイによりスクリーンされた c - k i t キナーゼインヒビターが関節リウマチ及び喘息を治療することが後に見出されたことを示す。

10

【0152】

加えて、B a / F 3 細胞及び B a / F 3 由来細胞（W O 2 0 0 4 / 0 1 9 0 3 を参照すること）に基づいた繁殖アッセイを使用して c - k i t インヒビターとしてその効能が初期に評価された化合物は、肥満細胞腫及び喘息の治療に有効であることが後に見出された（Bellamy F. ら、「Pharmacokinetics of masitinib in cats」、Vet. Res. Commun.、June 16 (epub) 2009; Hahn K.A. ら、「Mastinib is safe and effective for treatment of canine mast cell tumours」、J. Vet. Intern. Med.、22、1301-1309、2008 及び Humbert M. ら、「Mastinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics」、64、1194-1201、2009を参照すること。

20

【0153】

c - k i t レセプターは、P D G F レセプター及び C S F - 1 レセプター（c - F m s）に実質的な相同性を有する。

【0154】

血小板由来増殖因子（P D G F）レセプターファミリー

P D G F（血小板由来増殖因子）は、正常な増殖及び病理学的細胞繁殖の両方において重要な役割を果たす一般的に生じる増殖因子である。例としては、発癌及び血管の平滑筋細胞の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症及び血栓症において観察されるようなもの。P D G F 増殖因子ファミリーは、P D G F - A、P D G F - B、P D G F - C 及び P D G F - D からなり、これらは、タンパク質チロシンキナーゼレセプター P D G F R - α 及び P D G F R - β に結合する同質又は異質二量体（A A、A B、B B、C C、D D）のいずれかを形成する。増殖因子の二量体化は、単量体形態が不活性であるので、キナーゼの活性化にとって前提条件である。2つのレセプターのアイソフォームは、結合すると二量体化し、3つの可能なレセプター組合せである P D G F R - $\alpha \alpha$ 、P D G F R - $\beta \beta$ 及び P D G F R - $\alpha \beta$ をもたらす。増殖因子 A A は、- $\alpha \alpha$ のみに結合し、増殖因子 B B は、- $\alpha \alpha$ 、- $\beta \beta$ 及び - $\alpha \beta$ と結合することができ、増殖因子 C C 及び A B は、- $\alpha \alpha$ 及び - $\alpha \beta$ と特異的に相関し、増殖因子 D D は、- $\beta \beta$ と結合する。P D G F レセプターは、造血及び非造血細胞の維持、増殖及び発生において重要な役割を果たす。

30

40

【0155】

P D G F R シグナル伝達の主要な下流メディエーターは、R a s / マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（M A P K）、P I - 3 キナーゼ及びホスホリパーゼ γ （P L C γ ）経路である。M A P K ファミリーメンバーは、標的分子（転写因子及び他のキナーゼ）のリン酸化により多様な生物学的機能を調節し、したがって、繁殖、分化、アポトーシス及び免疫応答などの細胞プロセスの調節に寄与する。P I - 3 キナーゼ活性化は、下流チロシンキナーゼの B t k 及び I t k、S e r / T h r キナーゼの P D K 1 及び A k t（P K B）を活性化するセカンドメッセンジャーとして機能する P I P 3 を生成した。A k t

50

活性化は、生存、繁殖及び細胞増殖に關与する。活性化の後、P L Cはその基質のP t d I n s (4 , 5) P 2を加水分解して(hydolyses)、繁殖、血管形成及び細胞運動性などの細胞内プロセスを刺激する、2つの二次メッセンジャーのジアシルグリセロール及びI n s (1 , 4 , 5) P 3を形成する。

【0156】

P D G F Rは、初期幹細胞、肥満細胞、骨髓細胞、間葉細胞及び平滑筋細胞において発現される。P D G F R- β のみが、通常はT e l、ハンチントン相互作用タンパク質(H I P 1)又はR a b a p t i n 5との転位パートナーとして、骨髓性白血病に關わる。P D G F R- α キナーゼドメインにおける活性化突然変異は、胃腸管間質性腫瘍(G I S T)に關連する。

10

【0157】

本明細書において提供される式(I)及び式(II)の化合物の特定の実施形態は、P D G Fレセプター(P D G F R α 及びP D G F R β)の活性とc - k i tキナーゼの活性を阻害し、P D G Fレセプターキナーゼの阻害に応答する疾患の治療に有用である。したがって、本明細書において提供される式(I)及び式(II)の特定の化合物は、神経膠腫、肉腫、前立腺腫瘍、小細胞肺癌、並びに結腸、乳房及び卵巣の腫瘍などの腫瘍疾患の治療に有用である。加えて、本明細書において提供される式(I)及び式(II)の化合物の特定の実施形態は、血栓症、乾癬、強皮症、線維症、喘息、代謝疾患及び過好酸球増加症などの障害の治療に有用である。本明細書において提供される式(I)及び式(II)の化合物は、また、再狭窄及びアテローム性動脈硬化症などの血管平滑筋細胞移動及び繁殖に關連する疾患に対して有効である。

20

【0158】

同種肺移植片の慢性拒絶である閉塞性細気管支炎(O B)を有する患者は、多くの場合、気管支肺泡洗浄液に高いP D G F濃度を示す。特定の実施形態において、本明細書に提供される式(I)及び式(II)の化合物は、移植、例えば同種移植の結果として生じる障害、特に、閉塞性細気管支炎(O B)などの組織拒絶の治療に有用な効果を示す。

【0159】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式(I)及び式(II)の化合物は、幹細胞の保護、例えば5 - フルオロウラシルなどの化学療法剤の血液毒性作用と戦うために有用である。

30

【0160】

本明細書において提供される式(I)及び式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N - オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、c - k i tキナーゼ活性のインヒビター又はc - k i tキナーゼ活性とP D G F R(α 及び β)キナーゼ活性のインヒビターである。特定の実施形態において、本明細書に提供される式(I)及び式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N - オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、c - k i tキナーゼ活性とP D G F R(α 及び β)キナーゼ活性のインヒビターである。他の実施形態において、本明細書に提供される式(I)及び式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N - オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、いずれかのc - k i tキナーゼ活性のインヒビターである。そのような本明細書に提供される式(I)及び式(II)の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N - オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、c - k i tキナーゼ又はc - k i tとP D G F R(α 及び/又は β)のキナーゼが疾患又は障害の病理及び/又は症候学に寄与する疾患又は障害の治療に有用である。そのような疾患又は障害には、肥満細胞関連疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、アレルギー性障害、線維症疾患、代謝疾患、自己免疫性疾患、C N S関連障害、神経変性障害、神経疾患、皮膚疾患、宿主対移植片病、疼痛状態、新生物障害、心血管疾患及び癌が含まれるが、これらに

40

50

限定されない。

【0161】

そのような疾患の非限定例には、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、気管支喘息、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、突発性動脈高血圧症（idiopathic arterial hypertension）（IPAH）、原発性肺高血圧症（PPH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、じんま疹、皮膚病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症（multiple sclerosis）、血球減少症（単なる例として、貧血症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症（granulocytopenia）、汎血球減少症（pancytopenia）及び特発性血小板減少性紫斑病）、全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人呼吸促窮症候群（ARDS）、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リンパ腫（単なる例として、B及びT細胞リンパ腫）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome）、乳癌、膵癌、甲状腺乳頭癌、卵巣癌、ヒト腺様嚢胞癌、非小細胞肺癌、分泌性乳癌、先天性線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病転移、癌関連疼痛、神経芽細胞腫、骨肉腫、黒色腫、骨転移、乳房、腎臓、肺、前立腺、膵臓、結腸、卵巣、甲状腺の腫瘍、結腸直腸の腫瘍、神経細胞の腫瘍、子宮の腫瘍、胃腸管間質性腫瘍（GIST）、神経膠腫、肉腫、腫瘍血管新生、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、肥満細胞症、骨粗鬆症、過好酸球増加症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、アナフィラキシー症候群、血管性浮腫、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚性壊死細静脈炎、昆虫刺傷皮膚炎、CNS障害及び間質性膀胱炎が含まれる。

10

20

【0162】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び（II）の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、c-kitキナーゼが疾患又は障害の病理及び／又は症候学に寄与する疾患又は障害の治療に有用である。そのような疾患の非限定例には、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、気管支喘息、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、じんま疹、皮膚病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症（multiple sclerosis）、血球減少症（単なる例として、貧血症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症、汎血球減少症及び特発性血小板減少性紫斑病）、全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人呼吸促窮症候群（ARDS）、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リンパ腫（単なる例として、B及びT細胞リンパ腫）、骨髄異形成症候群、乳癌、膵癌、甲状腺乳頭癌、卵巣癌、ヒト腺様嚢胞癌、非小細胞肺癌、分泌性乳癌、先天性線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病転移、癌関連疼痛、神経芽細胞腫、骨肉腫、黒色腫、骨転移、乳房、腎臓、肺、前立腺、膵臓、結腸、卵巣、甲状腺の腫瘍、結腸直腸の腫瘍、神経細胞の腫瘍、子宮の腫瘍、胃腸管間質性腫瘍（GIST）、神経膠腫、肉腫、腫瘍血管新生、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、肥満細胞症、骨粗鬆症、過好酸球増加症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、アナフィラキシー症候群、血管性浮腫、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚性壊死細静脈炎、昆虫刺傷皮膚炎、CNS障害及び間質性膀胱炎が含まれる。

30

40

【0163】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び式（II）の化合物、並びにこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、c-kitキナーゼとPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼが疾患又は障害の病理及び／又は症候学に寄与する疾患又は障害の治療に有用である。そのような疾患の非限定例には、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、気管支喘息、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性

50

腸疾患（IBD）、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、じんま疹、皮膚病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症（multiple sclerosis）、血球減少症（単なる例として、貧血症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症、汎血球減少症及び特発性血小板減少性紫斑病）、全身性エリテマトーデス、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リンパ腫（単なる例として、B及びT細胞リンパ腫）、骨髄異形成症候群、乳癌、膵癌、甲状腺乳頭癌、卵巣癌、ヒト腺様嚢胞癌、非小細胞肺癌、分泌性乳癌、先天性線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病転移、癌関連疼痛、神経芽細胞腫、骨肉腫、黒色腫、骨転移、乳房、腎臓、肺、前立腺、膵臓、結腸、卵巣、甲状腺の腫瘍、結腸直腸の腫瘍、神経細胞の腫瘍、子宮の腫瘍、胃腸管間質性腫瘍（GIST）、神経膠腫、肉腫、腫瘍血管新生、胚細胞腫瘍、肥満細胞腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、肥満細胞症、骨粗鬆症、過好酸球増加症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、アナフィラキシー症候群、血管性浮腫、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚性壊死細静脈炎、昆虫刺傷皮膚炎、CNS障害及び間質性膀胱炎が含まれる。

10

【0164】

本明細書において提供される別の態様は、細胞繁殖性疾患を治療する方法であって、有効量の式（I）及び式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩若しくは医薬組成物を、そのような治療を必要とする系又は対象に投与することを含み、細胞繁殖性疾患が、リンパ腫、骨肉腫、黒色腫又は乳房、腎臓、前立腺、結腸直腸、甲状腺、卵巣、膵臓、神経細胞、肺、子宮の腫瘍若しくは胃腸管腫瘍である方法を含む。

20

【0165】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び式（II）の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、医薬組成物、並び／又は組合せは、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬剤誘発性喘息（アスピリン及びNSAID誘発性を含む）及び粉塵誘発性喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）；感染性及び好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；類肉腫症；農夫肺及び関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維化肺肺炎、特発性間質性肺炎、線維症併発抗新生物療法を含む肺線維症、並びに結核、アスペルギルス症及び他の真菌感染を含む慢性感染；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎性及び血栓性障害、並びに肺高血圧症；気道の炎症及び分泌性の状態に関連する慢性咳嗽の治療を含む鎮咳作用、並びに医原性咳嗽；薬剤性鼻炎及び血管運動性鼻炎を含む急性及び慢性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含む通年性及び季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ症（nasal polyposis）；感冒を含む急性ウイルス感染、並びに呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）及びアデノウイルスに起因する感染が含まれるが、これらに限定されない疾患及び／又は障害の治療に使用される。

30

【0166】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び（II）の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、医薬組成物、並びに／又は組合せは、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎又は他の湿疹性皮膚病及び遅延型過敏反応；植物及び光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚類肉腫、基底細胞癌、光線性角化症、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛症、スイート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性とは非感染性の両方の蜂巣炎；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌及び他の異形成病巣；固定薬疹を含む薬剤誘発性障害が含まれるが、これらに限定されない皮膚障害の治療に使用される。

40

【0167】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び式（II）の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、医薬組成物、並びに

50

／又は組合せは、関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群及びサザリー症候群（Sazary syndrome）の治療に使用される。

【0168】

特定の実施形態において、本明細書に提供される式（I）及び式（II）の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド及び異性体、並びに医薬組成物は、前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸と結腸、胃、皮膚及び脳の腫瘍、並びに骨髄（白血病を含む）及びホジキンと非ホジキンリンパ腫などのリンパ球繁殖系に影響を与える悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない癌の治療に使用され、転移性疾患及び腫瘍再発、並びに腫瘍随伴症候群の予防及び治療が含まれる。

10

【0169】

本明細書において提供されるものは、c-k i tキナーゼ活性又はc-k i tキナーゼとPDGFR（ α 及び／若しくは β ）キナーゼ活性の活性化に使用され、それによってc-k i tキナーゼ活性又はc-k i tキナーゼとPDGFR（ α 及び／若しくは β ）キナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害の予防又は治療に使用される、式（I）及び式（II）の化合物、これらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体混合物、並びに少なくとも1つの式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体若しくは異性体混合物を含有する医薬組成物である。

20

【0170】

また、本明細書において提供されるものは、c-k i tキナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害に罹患している対象を治療する方法であって、有効量の式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体若しくは異性体混合物を単独又は本明細書に記載されている医薬組成物の一部として、その必要性のある対象に投与することを含む方法である。

【0171】

また、本明細書において提供されるものは、c-k i tキナーゼ活性とPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害に罹患している対象を治療する方法であって、有効量の式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体若しくは異性体混合物を単独又は本明細書に記載されている医薬組成物の一部として、その必要性のある対象に投与することを含む方法である。

30

【0172】

本明細書において提供されるものは、c-k i tキナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体若しくは異性体混合物の使用である。また、本明細書において提供されるものは、c-k i tキナーゼ活性とPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体若しくは異性体混合物の使用である。

40

【0173】

更に、本明細書において提供されるものは、キナーゼ活性、特にc-k i t又はc-k i tとPDGFR（ α 及び β ）により調整される疾患又は状態を治療する薬剤の製造における、式（I）若しくは式（II）を有する化合物又はその医薬的に許容可能な塩若しくは医薬組成物を、場合により、治療有効量の第2作用物質と組み合わせた使用である。

50

【0174】

前述によると、本発明は、上記に記載された疾患又は障害のいずれかの予防又は治療を、そのような治療を必要とする対象に行う方法であって、前記対象に、治療有効量の式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む方法を更に提供する。上記の使用のいずれかにおいて、必要とされる投与量は、投与様式、治療される特定の状態及び所望の効果に応じて変わる。(下記の「投与及び医薬組成物」を参照すること)。

【0175】

投与及び医薬組成物

本明細書に記載されている式(I)及び式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド若しくは異性体の治療用途では、そのような化合物は、単独又は医薬組成物の一部として治療有効量で投与される。したがって、本明細書に提供されるものは、少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド若しくは異性体と、1つ又は複数の医薬的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物である。加えて、そのような化合物及び組成物は、単独又は1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わされて投与される。そのような化合物及び組成物の投与方法には、経口投与、直腸内投与、経皮投与、非経口、静脈内投与、硝子体内投与、筋肉内投与、肺内投与、吸入投与、鼻腔内投与、局所投与、眼内投与又は耳内投与が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、そのような化合物及び組成物の投与方法は経口投与である。他の実施形態において、そのような化合物及び組成物の投与方法は、肺内投与、吸入投与又は鼻腔内投与である。

【0176】

治療有効量は、とりわけ、示された疾患、疾患の重篤度、対象の年齢及び相対的な健康状態、投与される化合物の効力、投与様式及び所望の治療に応じて変わる。特定の実施形態において、式(I)及び式(II)の化合物の1日投与量の十分な結果は、体重1kgあたり約0.03~2.5mgの1日投与量で全身的に得られることが示されている。特定の実施形態において、吸入により投与される式(I)及び式(II)の化合物の1日投与量は、体重1キログラムあたり0.05マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)から体重1キログラムあたり100マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)の範囲である。他の実施形態において、経口投与される式(I)及び式(II)の化合物の1日投与量は、体重1キログラムあたり0.01マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)から体重1キログラムあたり100ミリグラム(mg/kg)の範囲である。大型哺乳動物、例えばヒトに示されている1日投与量は、約0.5mg~約100mgの式(I)及び式(II)の化合物の範囲であり、例えば1日4回までの分割用量又は制御放出形態で都合良く投与される。特定の実施形態において、経口投与の単位投与形態は、約1~50mgの式(I)及び式(II)の化合物を含む。

【0177】

本明細書において提供される他の態様は、少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド若しくは異性体を含む医薬組成物を調製するプロセスである。特定の実施形態において、そのようなプロセスは、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド若しくは異性体を、1つ又は複数の医薬的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤と混合することを含む。特定の実施形態において、遊離形態又は医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、N-オキシド若しくは異性体形態の式(I)又は式(II)の化合物を、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤と関連して含む医薬組成物は、混合、造粒及び/又は被覆方法により製造される。他の実施形態において、そのような組成物は、場合により、防腐剤、安定剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節する塩及び/又は緩衝剤などの賦形剤を含有する。他の実施形態において、そのような組成物は滅菌される。

【0178】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために経口投与用に適合される。他の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼとPDGFR(α 及び／又は β)キナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために経口投与用に適合される。

【0179】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために、肺内投与、吸入投与又は鼻腔内投与を含む吸入投与用に適合される。他の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼとPDGFR(α 及び／又は β)キナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために、肺内投与、吸入投与又は鼻腔内投与を含む吸入投与用に適合される。

10

【0180】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼ活性で呼吸器疾患を治療するために、肺内投与、吸入投与又は鼻腔内投与を含む吸入投与用に適合される。特定の実施形態において、呼吸器疾患は、アレルギー性鼻炎又は喘息である。他の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼとPDGFR(α 及び／又は β)キナーゼ活性に関連する呼吸器疾患を治療するために、肺内投与、吸入投与又は鼻腔内投与を含む吸入投与用に適合される。特定の実施形態において、呼吸器疾患は、アレルギー性鼻炎又は喘息である。

20

【0181】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために、非経口又は静脈内投与用に適合される。他の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含む医薬組成物は、c-k i tキナーゼとPDGFR(α 及び／又は β)キナーゼ活性に関連する疾患及び／又は障害を治療するために、非経口又は静脈内投与用に適合される。

【0182】

経口剤形

30

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含有する医薬組成物は、別個の剤形で経口投与され、そのような剤形には、カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、カプレット剤、錠剤、咀嚼錠、粉末剤、顆粒剤、シロップ剤、風味付けシロップ剤、水性又は非水性液中の液剤又は懸濁液、食用泡又はホイップ及び水中油液体乳剤(liquid emulsion)又は油中水液体乳剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0183】

少なくとも1つの式(I)及び式(II)の化合物の経口投与に使用されるカプセル剤、ゼラチンカプセル剤、カプレット剤、錠剤、咀嚼錠、粉末剤又は顆粒剤は、少なくとも1つの式(I)及び式(II)の化合物(活性成分)を、従来の医薬配合技術に使用される少なくとも1つの賦形剤と一緒に混合することによって調製される。本明細書に記載されている経口剤形に使用される賦形剤の非限定例には、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、吸収剤、着色剤、風味剤、防腐剤及び甘味料が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0184】

そのような結合剤の非限定例には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、デンプン糊、アルファ化デンプン又は他のデンプン、糖、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガカント、グアーゴムなどの天然及び合成ゴム、セルロース及びその誘導体(単なる例として、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び微晶質セルロース)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリビニルピロリドン、並びにこれらの組合せが含まれる

50

が、これらに限定されない。

【0185】

そのような充填剤の非限定例には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微晶質セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrate）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン及びこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、医薬組成物又は剤形の約50～約99重量%で存在する。

【0186】

そのような崩壊剤の非限定例には、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポリドン、ポラクリリンカリウム（polacrillin potassium）、グリコール酸デンプンナトリウム（sodium starch glycolate）、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物に使用される崩壊剤の量は、約0.5～約15重量%の崩壊剤であり、一方、他の実施形態では、量は約1～約5重量%の崩壊剤である。

【0187】

そのような潤滑剤の非限定例には、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、鈹油、軽鈹油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（単なる例として、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル（ethyl laurate）、寒天、シリカ、syloidシリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co.、Baltimore、Md. 製）、合成シリカの凝固エアゾール（Degussa Co.、Plano、Tex. より市販されている）、CAB-O-SIL（Cabot Co.、Boston、Mass. により販売されている熱分解（pyrogenic）二酸化ケイ素製品）、並びにこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物に使用される潤滑剤の量は、医薬組成物又は剤形の約1重量%未満の量である。

【0188】

そのような希釈剤の非限定例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン又はこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0189】

特定の実施形態において、錠剤及びカプセル剤は、少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物（活性成分）を、液体担体、微細固体担体又は両方と均一に混合し、次に必要であれば生成物を所望の提示に造形することによって調製される。特定の実施形態において、錠剤は圧縮により調製される。他の実施形態において、錠剤は成形により調製される。

【0190】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物は、制御放出剤形として経口投与される。そのような剤形は、1つ又は複数の式（I）又は式（II）の化合物の緩徐又は制御放出を提供するために使用される。制御放出は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透性膜、浸透系、多層被覆、微粒子、リポソーム、微小球又はこれらの組合せの使用により得られる。特定の実施形態において、制御放出剤形は、式（I）又は式（II）の化合物の活性を延長するため、投与頻度を低減するため及び患者の服薬遵守を増加するために使用される。

【0191】

液剤、シロップ剤及びエリキシル剤などの経口液体としての式（I）又は式（I I）の化合物の投与は、所定量の液剤、シロップ剤又はエリキシル剤が所定量の式（I）又は式（I I）の化合物を含有するように単位投与形態で調製される。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けされた水溶液に溶解することによって調製され、一方、エリキシル剤は、非毒性アルコールビヒクルの使用によって調製される。懸濁剤は、化合物を非毒性ビヒクルに分散することによって処方される。経口投与用の経口液体として使用される賦形剤の非限定例には、可溶化剤、乳化剤、風味剤、防腐剤及び着色剤が含まれるが、これらに限定されない。可溶化剤及び乳化剤の非限定例には、水、グリコール、油、アルコール、エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテルが含まれるが、これらに限定されない。防腐剤の非限定例には、安息香酸ナトリウムが含まれるが、これに限定されない。風味剤の非限定例には、ペパーミント油又は天然甘味料又はサッカリン若しくは他の人工甘味料が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0192】

非経口剤形

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は、皮下、静脈内（大量注射を含む）、筋肉内及び動脈内が含まれるが、これらに限定されない多様な経路により非経口投与される。

【0193】

そのような非経口剤形は、滅菌又は滅菌可能な注射用液剤、懸濁剤、注射用に医薬的に許容可能なビヒクルに容易に溶解又は懸濁される乾燥及び／又は凍結乾燥生成物（再構成用粉末剤）、並びに乳剤の形態で投与される。そのような剤形に使用されるビヒクルには、注射用水USP；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸加リンゲル液などであるが、これらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなどであるが、これらに限定されない水混和性ビヒクル；トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及び安息香酸ベンジルなどであるが、これらに限定されない非水性ビヒクルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0194】

経皮剤形

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は経皮投与される。そのような経皮剤形には、「レザバー型」又は「マトリックス型」パッチが含まれ、これらは皮膚に適用され、所望量の式（I）又は式（I I）の化合物の浸透を可能にするため、所定の時間装着される。単なる例として、そのような経皮装置は、裏部材を含む包帯、場合により担体を有する化合物を含有するレザバー、場合により、長時間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリアー及び装置を皮膚に固定する手段の形態である。他の実施形態において、マトリックス経皮製剤が使用される。

30

【0195】

式（I）又は式（I I）の化合物の経皮送達用の製剤は、有効量の式（I）又は式（I I）の化合物、担体及び場合により希釈剤を含む。担体には、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1，3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油及びこれらの組合せなどの、宿主の皮膚を介する通過を助ける吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0196】

特定の実施形態において、そのような経皮送達系は、1つ又は複数の式（I）又は式（I I）の化合物を組織に送達するのを助ける浸透向上剤を含む。そのような浸透向上剤には、アセトン；エタノール、オレイル及びテトラヒドロフルinolなどの多様なアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホ

50

ルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；K o l l i d o n 等級（ポビドン、ポリビドン）；尿素；並びにT w e e n 80（ポリソルベート80）及びS p a n 60（ソルビタンモノステアレート）などの多様な水溶性又は不溶性糖エステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0197】

他の実施形態において、そのような経皮医薬組成物若しくは剤形又は医薬組成物若しくは剤形が適用される組織のpHは、1つ又は複数の式（I）又は式（II）の化合物の送達を改善するために調整される。他の実施形態において、溶媒担体の極性、そのイオン強度又は張性は、送達を改善するために調整される。他の実施形態において、ステアリン酸塩などの化合物は、送達を改善するように、1つ又は複数の式（I）又は式（II）の化合物の親水性又は親油性を有利に変更するために添加される。特定の実施形態において、そのようなステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとして、乳化剤又は界面活性剤として及び送達向上又は浸透向上剤として機能する。他の実施形態において、式（I）又は式（II）の化合物の異なる塩、水和物又は溶媒和物は、得られる組成物の特性を更に調整するために使用される。

10

【0198】

特定の実施形態において、式（I）又は式（II）の化合物は、イオン導入法によりパッチから経皮送達される。

【0199】

局所剤形

20

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物は、少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物を含有する医薬組成物のローション剤、ゲル剤、軟膏剤、液剤、乳剤、懸濁剤又はクリーム剤の形態での局所適用により投与される。皮膚への局所適用に適した製剤は、水性液剤、軟膏剤、クリーム剤又はゲル剤であり、一方、眼内投与用の製剤は、水性液剤である。そのような製剤は、場合により、可溶化剤、安定剤、張性向上剤、緩衝剤及び防腐剤を含有する。

【0200】

そのような局所製剤は、少なくとも1つの担体及び場合により少なくとも1つの希釈剤を含む。そのような担体及び希釈剤には、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1，3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0201】

特定の実施形態において、そのような局所製剤は、1つ又は複数の式（I）又は式（II）の化合物を組織に送達するのを助ける浸透向上剤を含む。そのような浸透向上剤には、アセトン；エタノール、オレイル及びテトラヒドロフリルなどの多様なアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；K o l l i d o n 等級（ポビドン、ポリビドン）；尿素；並びにT w e e n 80（ポリソルベート80）及びS p a n 60（ソルビタンモノステアレート）などの多様な水溶性又は不溶性糖エステルが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0202】

吸入投与

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物を含有する医薬組成物は吸入により投与される。吸入は、口を介する又は鼻の通路を介する吸入によって、患者の肺の中に投与することを意味する。吸入投与用の剤形は、エアゾール剤、乾燥粉末剤、懸濁剤又は液剤組成物として処方される。乾燥粉末組成物は、微細粉末として少なくとも1つの式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を、微細粉末として1つ又は複数の医薬的に許容可能な賦形剤と一緒に含有する。乾燥粉末剤に使用されるそのような医薬的に許容可能な賦形剤には、ラクトース、デンプン、マ

50

ンニトール、並びに単、二及び多糖類が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、微細粉末は微粉化及び微粉碎することにより調製され、ここでサイズ低減（微粉化）された化合物は、約1～約10ミクロンの D_{50} 値と定義される。

【0203】

吸入投与用のエアゾール製剤は、医薬的に許容可能な水性又は非水性溶媒／噴射剤中の少なくとも1つの式（I）又は式（II）の化合物の溶液又は微細懸濁液を含む。適切な噴射剤には、ハロカーボン、炭化水素及び他の液化ガスが含まれる。代表的な噴射剤には、トリクロロフルオロメタン（噴射剤11）、ジクロロフルオロメタン（噴射剤12）、ジクロロテトラフルオロエタン（噴射剤114）、テトラフルオロエタン（HFA-134a）、1,1-ジフルオロエタン（HFA-152a）、ジフルオロメタン（HFA-32）、ペンタフルオロエタン（HFA-12）、ヘプタフルオロプロパン（HFA-227a）、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロペンタン、ブタン、イソブタン及びペンタンが含まれる。加えて、そのような医薬組成物は、場合により、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトール若しくはデンプンなどの粉末基剤、場合により、L-ロイシン若しくは別のアミノ酸などの性能調節剤及び／又はステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウムなどのステアリン酸の金属塩を含む。エアゾールは、場合により、製剤の物理的安定性を改善するため、可溶性を改善するため又は味を改善するために、界面活性剤、潤滑剤、共溶媒及び他の賦形剤などの追加の医薬的に許容可能な賦形剤も含有する。

【0204】

エアゾール製剤に含有される式（I）又は式（II）の微粉化化合物の粒径は、100ミクロン未満であり、一方、他の実施形態では20ミクロン未満である。特定の実施形態において、粒径は1～10ミクロン、他の実施形態では1～5ミクロン、一方、なお他の実施形態では2～3ミクロンの範囲である。

【0205】

したがって本明細書において提供されるものは、少なくとも1つの式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩及び噴射剤としてフルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボンを場合により界面活性剤及び／又は共溶媒と組み合わせて含む医薬エアゾール製剤である。特定の実施形態において、そのような医薬エアゾール製剤では、噴射剤は1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン及びこれらの混合物から選択される。

【0206】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を含む、吸入投与用に処方された懸濁剤及び液剤は、噴霧器により投与される。噴霧に利用される溶媒又は懸濁剤は、水、生理食塩水、アルコール又はグリコール（単なる例として、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はこれらの混合物）などの任意の医薬的に許容可能な液体である。生理食塩溶液は、投与後にほとんど又は全く薬理学的活性を示さない塩を利用する。そのような塩には、アルカリ金属若しくはアンモニウムハロゲン塩又は有機酸（単なる例として、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸及び酒石酸）が含まれるが、これらに限定されない。そのような懸濁剤は、場合により、本明細書において提供される他の医薬的に許容可能な賦形剤を含有する。

【0207】

特定の実施形態において、式（I）又は式（II）の化合物は、適切な低沸点噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素若しくは他の適切なガスを含有するキャニスターを利用する定量吸入器（「MDI」）又はガスの破裂を使用して容器内に乾燥粉末の雲を作り出し、次にそれが患者により吸入される乾燥粉末吸入器（DPI）装置を使用する吸入により肺に直接投与される。特定の実施形態において、吸入器又は注入器に使用されるゼラチンのカプセル剤及びカートリッジ剤は、式（I）又は式（II）の化合物とラクトース又はデンプンな

どの粉末基剤との粉末混合物を含有するように処方される。特定の実施形態において、式（I）又は式（I I）の化合物は、液体スプレー装置の使用により肺に送達され、ここでそのような装置は、極めて小さなノズル穴を使用して、液体薬剤の製剤をエアゾール化し、次にそれを肺に直接吸入することができる。他の実施形態において、式（I）又は式（I I）の化合物は、噴霧器装置の使用により肺に送達され、ここで噴霧器は、超音波エネルギーの使用により液体薬剤の製剤のエアゾールを作り出して、容易に吸入されうる微細粒子を形成する。他の実施形態において、式（I）又は式（I I）の化合物は、電気流体力学的（「EHD」）エアゾール装置を使用して肺に送達され、ここでそのようなEHDエアゾール装置は、電気エネルギーを使用して、液体薬剤の液剤又は懸濁剤をエアゾール化する。

10

【0208】

特定の実施形態において、吸入又は注入用の粉末剤に使用される式（I）若しくは式（I I）又はその医薬的に許容可能な塩の割合は、0.1～10%の範囲内である。他の実施形態において、吸入又は注入用の粉末剤に使用される式（I）若しくは式（I I）又はその医薬的に許容可能な塩の割合は、0.1～5%の範囲内である。特定の実施形態において、エアゾール製剤は、20 µg～10 mgの式（I）又は式（I I）の化合物を含有し、一方、他の実施形態において、エアゾール製剤は、20 µg～2000 µgの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する。特定の実施形態において、エアゾール製剤は、20 µg～500 µgの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する。特定の実施形態において、式（I）又は式（I I）の化合物は、吸入投与により1日に1回投与され、一方、他の実施形態において、式（I）又は式（I I）の化合物は、吸入投与により1日に数回投与される。単なる例として、そのような多回1日投与は、1日に2、3、4又は8回発生し、例えば、各回に1、2又は3用量が与えられる。

20

【0209】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含有する、本明細書に記載されている医薬組成物は、1つ又は複数の吸収向上剤も含有する。特定の実施形態において、そのような吸収向上剤には、グリココール酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、N-ラウリル-β-マルトピラノシド、EDTA及び混合ミセルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0210】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は鼻腔内投与される。鼻内投与用の剤形は、エアゾール剤、液剤、滴剤、ゲル剤又は乾燥粉末剤として処方される。肺又は鼻への投与用の水性製剤は、例えば緩衝剤、張性調節剤などの、本明細書において提供される従来の賦形剤を場合により含む。

【0211】

直腸内投与

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は、坐剤、浣腸剤、軟膏剤、クリーム剤、直腸フォーム剤又は直腸ゲル剤の形態で直腸内投与される。特定の実施形態において、そのような坐剤は、脂肪乳液若しくは懸濁液、カカオバター又は他のグリセリドから調製される。

40

【0212】

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は点眼剤として眼内投与される。そのような製剤は、場合により、可溶化剤、安定剤、張性向上剤、緩衝剤及び防腐剤を含有する水性液剤である。

【0213】

耳内投与

特定の実施形態において、少なくとも1つの式（I）又は式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は点耳剤として耳内投与される。そのような製剤は、場合により、可溶化剤、安定剤、張性向上剤、緩衝剤及び防腐剤を含有する水性液剤である。

【0214】

50

デポー型投与

特定の実施形態において、少なくとも1つの式(I)又は式(II)の化合物を含有する医薬組成物はデポー型調合剤として処方される。そのような製剤は、埋め込み(例えば、皮下若しくは筋肉内)により又は筋肉内注射により投与される。特定の実施形態において、そのような製剤は、ポリマー若しくは疎水性材料(例えば、許容される油中の乳剤として)又はイオン交換樹脂又はやや難溶性の誘導体として、例えばやや難溶性の塩として含む。

【0215】

併用治療

特定の実施形態において、本発明の式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する本明細書に提供される医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために単独で(追加の治療剤なしで)投与される。

10

【0216】

特定の実施形態において、本発明の式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する本明細書に提供される医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR(α 及び/又は β)キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために単独で(追加の治療剤なしで)投与される。

20

【0217】

他の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせられて投与される。

【0218】

他の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR(α 及び/又は β)キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせられて投与される。

30

【0219】

他の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせられて処方され、投与される。

40

【0220】

他の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR(α 及び/又は β)キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせられて処方され、投与される。

【0221】

他の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可

50

能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と連続的に投与される。

【0222】

他の実施形態において、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物は、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と連続的に投与される。

10

【0223】

他の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤を投与する前に投与することを含む。

【0224】

他の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤を投与する前に投与することを含む。

20

【0225】

他の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤の投与の後に投与することを含む。

30

【0226】

他の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR（ α 及び／又は β ）キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤の投与の後に投与することを含む。

【0227】

特定の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少なくとも1つの式（I）若しくは式（I I）の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と同時に投与することを含む。

40

【0228】

特定の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は少な

50

くとも1つの式(I)若しくは式(II)の化合物を含有する医薬組成物を、c-k i t キナーゼ活性とPDGFR(α 及び/又は β)キナーゼ活性に関連する疾患又は障害の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と同時に投与することを含む。

【0229】

本明細書に記載される併用治療の特定の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、並びに追加の治療剤は、付加的に作用する。本明細書に記載される併用治療の特定の実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、並びに追加の治療剤は、相乗的に作用する。

10

【0230】

少なくとも1つの本発明の式(I)若しくは式(II)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される追加の治療剤には、制吐剤、抗炎症剤、免疫調整剤、サイトカイン、抗うつ薬、ホルモン、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、有糸分裂阻害剤、トポイソメラーゼインヒビター、細胞増殖阻害剤、抗侵害剤(anti-invasion agent)、抗血管新生剤、増殖因子機能のインヒビター、抗癌剤及びt o l l 様レセプターモジュレーターが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0231】

幾つかの実施形態において、式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物は、喘息の治療のために第2治療剤と組み合わせて使用される。特定の組合せにおいて、第2治療剤は、気管支拡張剤、抗炎症剤、ロイコトリエンアンタゴニスト又はI g E ブロッカーである。

【0232】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される制吐剤には、メトクロプロミド(metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン(pipamazine)、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0233】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される抗炎症剤には、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム(meclofenamate sodium)、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク(diclofenac)、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビンプロフェン(flurbinprofen)、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム(pivoxicam)、テノキシカム、ナブメトム(nabumetome)、フェニルブタゾン、オ

40

50

キシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン及びニメスリドなどの非ステロイド性抗炎症薬、ジロートン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム及びオーラノフィンが含まれるが、これらに限定されないロイコトリエンアンタゴニスト、ジプロプリオン酸アルクロメタゾン (alclometasone dipropionate)、アムシノニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン (betametasone)、安息香酸ベタメタゾン (betamethasone benzoate)、ジプロプリオン酸ベタメタゾン (betamethasone dipropionate)、リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、プロプリオン酸クロベタゾール (clobetasol propionate)、クロコルトロンピバレート (clocortolone pivalate)、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン誘導体、デソニド、デスオキシマタゾン (desoximetasone)、デキサメタゾン、フルニソリド、フルコキシノリド (flucoxinolide)、フルランドレノリド、ハルシノシド (halcinocide)、メドリゾン、メチルプレドニゾロン、酢酸メトプレドニゾロン (methprednisolone)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、フロ酸モメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、二酢酸トリウムシノロン及びトリウムシノロンヘキサセトニドが含まれるが、これらに限定されないステロイド、並びにメトトレキセート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシド、サリドマイド又はその誘導体、5-アミノサリチル酸、レチノイド、ジトラノール又はカルシポトリオール、スルフィンピラゾン及びベンズブロマロンが含まれるが、これらに限定されない他の抗炎症剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0234】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される免疫調整剤には、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンメトトレキセート (cyclosporin methothrexate)、レフルノミド、コルチコステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリンA、シクロスポリンG、ミコフェノール酸モフェチル、アスコマイシン、ラパマイシン(シロリムス)、FK-506、ミゾリビン、デオキシスパガリン、ブレキナル、ミコフェノール酸、マロノニトリロアミンド (malononitriloamidine) (例えば、単なる例として、レフルナミド (leflunomide))、T細胞レセプターモジュレーター及びサイトカインレセプターモジュレーター、ペプチド模倣体、抗体(例えば、単なる例として、ヒト、ヒト化、キメラ、モノクローナル、ポリクローナル、Fvs、ScFvs、Fab若しくはF(ab)2フラグメント又はエピトープ結合フラグメント)、核酸分子(例えば、単なる例として、アンチセンス核酸分子及び三重螺旋)、小分子、有機化合物及び無機化合物が含まれるが、これらに限定されない。T細胞レセプターモジュレーターの例には、抗T細胞レセプター抗体(例えば、単なる例として、抗CD4抗体(例えば、単なる例として、cM-T412 (Boehringer)、IDEC-CE9.1(商標)(IDEC及びSKB)、mAB 4162W94、Orthoclone及びOKTcdr4a (Janssen-Cilag))、抗CD3抗体(例えば、単なる例として、Nuvion (Product Design Labs)、OKT3 (Johnson & Johnson)又はRituxan (IDEC))、抗CD5抗体(例えば、単なる例として、抗CD5リシン結合免疫複合体)、抗CD7抗体(例えば、単なる例として、CHH-380 (Novartis))、抗CD8抗体、抗CD40リガンドモノクローナル抗体(例えば、単なる例として、IDEC-131 (IDEC))、抗CD52抗体(例えば、単なる例として、CAMPATH 1H (Ilex))、抗CD2抗体、抗CD11a抗体(例えば、単なる例として、Xanelim (Genentech))、抗B7抗体(例えば、単なる例として、IDEC-114 (IDEC))、CTLA4イムノグロブリン及びtollレセプター様(TLR)モジュレーターが含まれるが、これらに限定されない。サイトカインレセプターモジュレーターの例には、可溶性サイトカインレセプター(例えば、単なる例として、TNF- α レセプター又はそのフラグメントの細胞外ドメイン、IL-1 β レセプ

ター又はそのフラグメントの細胞外ドメイン及びIL-6レセプター又はそのフラグメントの細胞外ドメイン)、サイトカイン又はそのフラグメント(例えば、単なる例として、インターロイキン(IL)-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15、TNF- α 、インターフェロン(IFN)- α 、IFN- β 、IFN- γ 及びGM-CSF)、抗サイトカインレセプター抗体(例えば、単なる例として、抗IFNレセプター抗体、抗IL-2レセプター抗体(例えば、単なる例として、Zenapax(Protein Design Labs))、抗IL-4レセプター抗体、抗IL-6レセプター抗体、抗IL-10レセプター抗体及び抗IL-12レセプター抗体)、抗サイトカイン抗体(例えば、単なる例として、抗IFN抗体、抗TNF- α 抗体、抗IL-1 β 抗体、抗IL-6抗体、抗IL-8抗体(例えば、単なる例としてABX-IL-8(Abgenix))及び抗IL-12抗体)が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0235】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用されるアルキル化剤には、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン、メチルメラミン、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、カルムスチン、ロムスチン、トリアゼン、メルファラン、メクロレタミン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ヘキサメチルメライン(hexamethylmelaine)、チオテパ、ブスルファ

20

【0236】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される代謝拮抗物質には、シタラビル(cytarabine)、ゲムシタビン並びに単なる例として、フルオロピリミジン(単なる例として、5-フルオロウラシル及びテガフル)、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド及びヒドロキシ尿素などの葉酸代謝拮抗薬が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0237】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される抗腫瘍抗生物質には、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン及びミトラマイシンが含まれるが、これらに限定されない。

【0238】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用される有糸分裂阻害剤には、ビンカアルカロイド(単なる例として、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビン)、タキソイド(単なる例として、タキソール、パクリタキセル及びタキソテル)並びにポロキナーゼ(polokinese)インヒビターが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0239】

式(I)若しくは式(II)の化合物又はこれらの医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物(例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と組み合わせて使用されるトポイソメラーゼインヒビターには、エポドフィロトキシン、単なる例として、エトポシド及びテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、並びにカンプトテシンが含まれるが、これらに限定されない。

50

【0240】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、ジロートン；ABT-761；フェンロイトン（fenleuton）；テポキサリン（tepoxalin）；Abbot-79175；Abbot-85761などのロイコトリエン生合成インヒビター、5-リポキシゲナーゼ（5-LO）インヒビター若しくは5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）アンタゴニスト；N-（5-置換）-チオフエン-2-アルキルスルホンアミド；2, 6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン；Zenecca ZD-2138などのメトキシテトラヒドロピラン；化合物SB-210661；L-739, 010などのピリジニル置換2-シアノナフタレン化合物；L-746, 530などの2-シアノキノリン化合物；又はMK-591、MK-886及びBAYx1005などのインドール若しくはキノリン化合物との組合せを含む。

10

【0241】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、L-651, 392などのフェノチアジン-3-Isからなる群から選択されるロイコトリエン（LTB4、LTC4、LTD4及びLTE4）のレセプターアンタゴニスト；CGS-25019cなどのアミジノ化合物；オンタゾラスト（ontazolast）などのベンゾオキサラミン（benzoxalamine）；BIL 284/260などのベンゼンカルボキシミドアミド；並びにザフィルルカスト、アブルカスト（ablukast）、モンテルカスト、SINGULAIR（商標）、プラナルカスト、ベルルカスト（MK-679）、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト（iralukast）（CGP 45715A）及びBAYx7195などの化合物との組合せを含む。

20

【0242】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、テオフィリン及びアミノフィリンを含むメチルキサントニン（methylxanthanine）などのホスホジエステラーゼ（PDE）インヒビター；シロミラスト若しくはロフルミラストが含まれるが、これらに限定されないPDE4インヒビターを含む選択的PDEイソ酵素インヒビター、アイソフォームPDE4Dのインヒビター又はPDE5のインヒビターとの組合せを含む。

30

【0243】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン又はミゾラスチンなどの1型ヒスタミンレセプターアンタゴニストとの組合せを含む。

40

【0244】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、胃保護2型ヒスタミンレセプターアンタゴニストとの組合せを含む。他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、本明細書に記載されている式（I）及び式（II）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、4型ヒスタミンレセプターアンタゴニストとの組合せを含む。

50

【0245】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩又はエチルノルエピネフリン塩酸塩などのアルファ-1 / アルファ-2 アドレノセプターアゴニスト血管収縮交感神経刺激剤との組合せを含む。

【0246】

10

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、フルニソリド、トリウムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド又はフロ酸モメタゾンなどのグルココルチコイドとの組合せを含む。

【0247】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、イムノグロブリン（Ig）、ガンマグロブリン、Ig 調製物又は抗 Ig E（オマリズマブ）などの Ig 機能を調整するアンタゴニスト若しくは抗体との組合せを含む。

20

【0248】

他の実施形態において、本明細書に記載されている組合せは、式（I）若しくは式（I I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物と、リンパ腫、骨肉腫、黒色腫又は乳房、腎臓、前立腺、結腸直腸、甲状腺、卵巣、膵臓、神経細胞、肺、子宮の腫瘍若しくは胃腸管腫瘍が含まれるが、これらに限定されない細胞増殖障害を治療する化学療法剤との組合せを含む。そのような組合せに使用される化学療法剤の非限定例は、アントラサイクリン、アルキル化剤（例えば、マイトマイシンC）、アルキルスルホネート、アジリジン、エチレンイミン、メチルメラミン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、抗生物質、代謝拮抗物質、葉酸類似体（例えば、メトトレキセートなどのジヒドロ葉酸レダクターゼインヒビター）、プリン類似体、ピリミジン類似体、酵素、ポドフィロトキシン、白金含有作用物質、インターフェロン及びインターロイキンである。そのような組合せに使用される化学療法剤の他の非限定例は、ブスルファン、インプロスルファン、ピposulfan（piposulfan）、ベンゾデパ（benzodepa）、カルボコン、メツレデパ（meturedpa）、ウレデパ（uredepa）、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチローロメラミン（trimethylolomelamine）、クロラムブシル、クロルナファジン（chlornaphazine）、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩（mechlorethamine oxide hydrochloride）、メルファラン、ノベンビキン（novembichin）、フェネステリン（phenesterine）、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン（chlorozotocin）、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、アクラシノマイシン、アクチノマイシンF（1）、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン（cactinomycin）、カルピシン、カルジノフィリン（carzinophilin）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ダウノマイシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキソルピシン、エピルピシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポルフィロ

30

40

50

マイシン、ピューロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、デノプテリン (denopterin)、メトトレキセート、プテロプテリン (pteropterin)、トリメトトレキセート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン (thiamiprine)、チオグアニン、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン (dideoxyuridine)、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、テガフル、L-アスパラギナーゼ、プルモザイム、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド (aldophosphamide glycoside)、アミノレブリン酸、アムサクリン、ベストラブシル (bestrabucil)、ビスアントレン (bisantrene)、カルボプラチン、シスプラチン、デフォファミド (defofamide)、デメコルチン、ジアジクオン (diaziquone)、エルホルニチン (elfornithine)、エリプチニウムアセテート (elliptinium acetate)、エトグルシド、エトポシド、フルタミド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、インターフェロナーアルファ、インターフェロナーベータ、インターフェロナーガンマ、インターロイキン-2、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメト (phenamet)、ピラルピシン、ポドフィリン酸 (podophyllinic acid)、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサラン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム (spirogermanium)、パクリタキセル、タモキシフェン、テニポシド、テヌアゾン酸、トリアジコン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ビンブラスチン、ビンクリスチン及びビンデシンである。

10

【0249】

20

特定の実施形態において、本明細書に提供される併用治療は、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能な溶媒和物 (例えば、水和物)、N-オキシド誘導体、保護誘導体、個別の異性体及び異性体の混合物、又は式 (I) 及び式 (II) の化合物を含有する医薬組成物を、肺動脈高血圧症 (PAH) の治療のために、1つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせて投与することを含む。そのような追加の治療剤には、ホスホジエステラーゼ-5インヒビター、プロスタノイド、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカー、酸素療法、イロprost、シルデナフィル、タダリフィル (tadalafil)、ジゴキシン、フロセミド、スピロノラクトン、ワルファリン、エポプロステノール、トレプロスチニル、ボセンタン及びアンブリセンタンが含まれる。

30

【実施例】

【0250】

以下の実施例は、説明のために提供され、本発明の式 (I) 又は式 (II) の化合物及びそのような化合物の調製を制限するものではない。

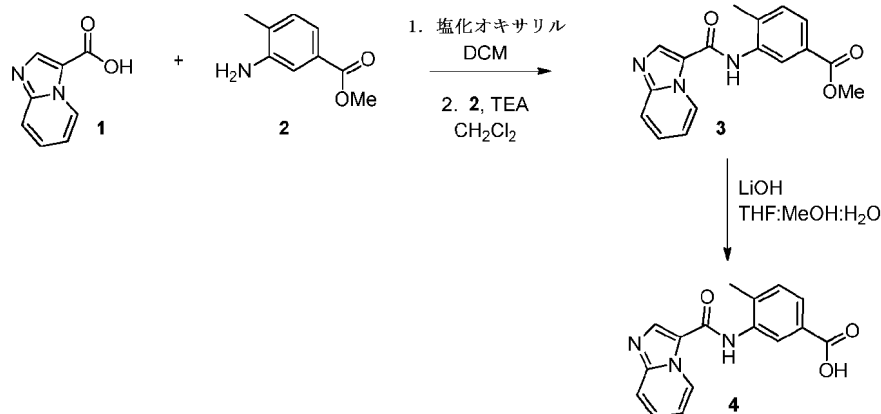
【0251】

中間体の合成

3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチル安息香酸 (4) の合成

【0252】

【化 1 1】



10

【0 2 5 3】

ジクロロメタン（100 mL）及びDMF（0.25 mL）中のイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボン酸（1）（4.09 g、25.3 mmol）の懸濁液に、0℃で塩化オキサリル（4.15 mL、48.0 mmol）を10分間かけて滴加した。反応を室温にゆっくりと温め、完全な変換がLCMSにより検出されるまで攪拌した。続いて反応を乾固するまで低減し、ジクロロメタン（100 mL）に懸濁し、ジクロロメタン（100 mL）及びトリエチルアミン（7.1 mL）中のメチル3－アミノ－4－メチルベンゾエート（2）（4.6 g、27.9 mmol）の溶液を加えた。内容物を室温で4時間攪拌し、ジクロロメタン（100 mL）で希釈した。反応を水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、乾固するまで低減した。粗固体をジエチルエーテルで粉砕して、過剰アニリンを除去し、乾燥して、メチル3－（イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド）－4－メチルベンゾエート（3）を白色の固体として得た。MS m/z 310.1 (M+1)⁺。

20

【0 2 5 4】

THF（225 mL）及びMeOH（150 mL）中の3－（イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド）－4－メチルベンゾエート（3）（5.43 g、17.6 mmol）の懸濁液に、LiOH 3M（17.5 mL）及び水（50 mL）を加えた。反応を室温で12時間攪拌し、次にrotovapにより容量を低減して、THF及びMeOHを除去した。混合物を水（75 mL）で希釈し、HCl（17.5 mLの3M溶液）で中和した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、3－（イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド）－4－メチル安息香酸（4）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ 10.0（s, 1H），9.45（dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H），8.58（s, 1H），7.98（d, J = 2.0 Hz, 1H），7.79（dt, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H），7.76（dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H），7.52（ddd, J = 9.2, 9.2, 1.2 Hz, 1H），7.43（d, J = 8.0 Hz, 1H），7.17（td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H），2.35（s, 3H）。MS m/z 296.1 (M+1)⁺。

30

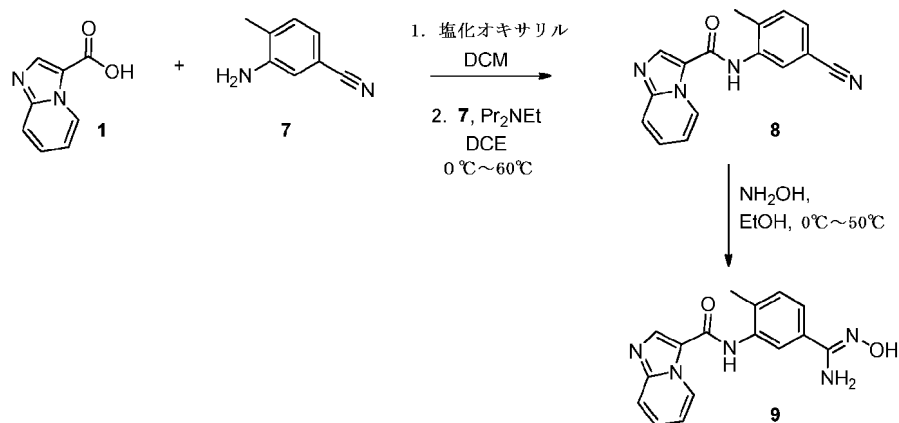
【0 2 5 5】

N－（5－（N’－ヒドロキシカルバムイミドイル）－2－メチルフェニル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド（9）の合成

40

【0 2 5 6】

【化 1 2】



10

【0 2 5 7】

ジクロロメタン (300 mL) 及び DMF (0.5 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1) (16.6 g、102 mmol) の懸濁液に、 0°C で塩化オキサリル (45 mL、510 mmol) を10分間かけて滴加した。反応を室温にゆっくりと温め、完全な変換が MeOH 中の LCMS により検出されるまで攪拌した。続いて反応を乾固するまで低減し、ジクロロエタン (100 mL) に懸濁し、ジクロロエタン (200 mL) 及び Pr_2NEt (55 mL) 中の3-アミノ-4-メチルベンズニトリル (7) (15 g、113 mmol) の溶液に 0°C で加えた。添加した後、冷浴を取り外し、内容物を室温で1時間攪拌し、次に 50°C で更に2時間加熱した。反応が完了した後、混合物を冷却し、白色の沈殿物が形成された。混合物を濾過し、固体を冷ジクロロメタンで洗浄した。約10 gの所望のN-(5-シアノ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (8) を得た。濾液を、飽和 NH_4Cl 、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、乾固するまで低減した。粗固体をジエチルエーテルで粉砕して、過剰アニリンを除去し、濾過して、別の産出物のN-(5-シアノ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (8) を白色の固体として得た。MS m/z 277.1 ($\text{M}+1$)

20

。

30

【0 2 5 8】

EtOH (225 mL) 中のN-(5-シアノ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (8) (10 g、36.2 mmol) の攪拌及び冷却した (0°C) 懸濁液に、 NH_2OH (6 mL、水中50%溶液) を加えた。添加した後、反応を室温で2時間攪拌し、次に 50°C で更に2時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を冷蔵庫に一晩保存した。得られた沈殿物を濾過し、冷EtOHで洗浄し、真空下で乾燥して、N-(5-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (9) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.40 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dt, $J = 9.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 9.2, 9.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H). MS m/z 310.1 ($\text{M}+1$)⁺.

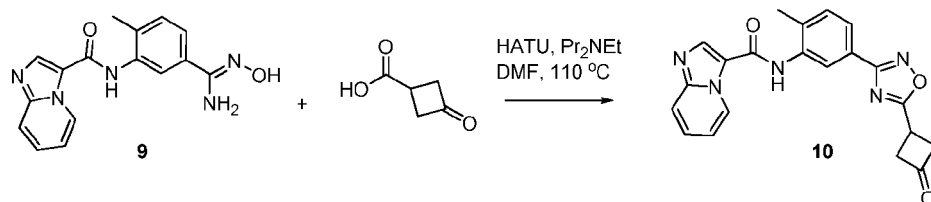
40

【0 2 5 9】

N-(2-メチル-5-(5-(3-オキソシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (10) の合成

【0 2 6 0】

【化 1 3】



【0 2 6 1】

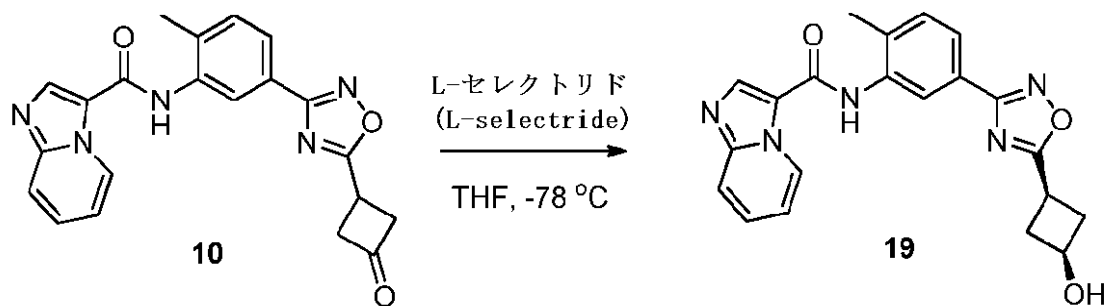
HATU (1.41 g, 3.72 mmol) を、無水DMF (5 mL) 中の3-オキシシクロブタンカルボン酸 (0.405 g, 3.55 mmol) 及び Pr_2NEt (0.62 mL, 3.7 mmol) の攪拌溶液に一度に加えた。10分後、N-(5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (9) (1.0 g, 3.23 mmol) を一度に加え、更に30分間攪拌を続けた。得られた溶液を30分間加熱し (110 °C)、次に室温に冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣を飽和 NH_4Cl と EtOAc に分配した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過した。残渣を、ジクロロメタン中10% MeOH を使用するシリカゲルにより精製して、N-(2-メチル-5-(5-(3-オキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (10) を得た。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 9.53 - 9.51 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.88 (m, 1 H), 7.85 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 4.12 - 4.04 (m, 1 H), 3.70 - 3.53 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H). MS m/z 388.1 ($\text{M}+1$)⁺.

【0 2 6 2】

N-(5-(5-(1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (19) の合成

【0 2 6 3】

【化 1 4】



【0 2 6 4】

L-セレクトリド (selectride) (1.7 mL, THF中1 M, 1.7 mmol) を、THF中のN-(2-メチル-5-(5-(3-オキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (10) (0.5 g, 1.29 mmol) の攪拌溶液に-78 °Cで滴加した。30分後、反応を0 °Cに温め、1 N NaOH で停止させた。混合物を EtOAc とブラインに分配した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、ジクロロメタン中10% MeOH を使用するシリカゲルにより精製して、N-(5-(5-(1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (19) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 10.03 (s, 1H), 9.47 - 9.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (s,

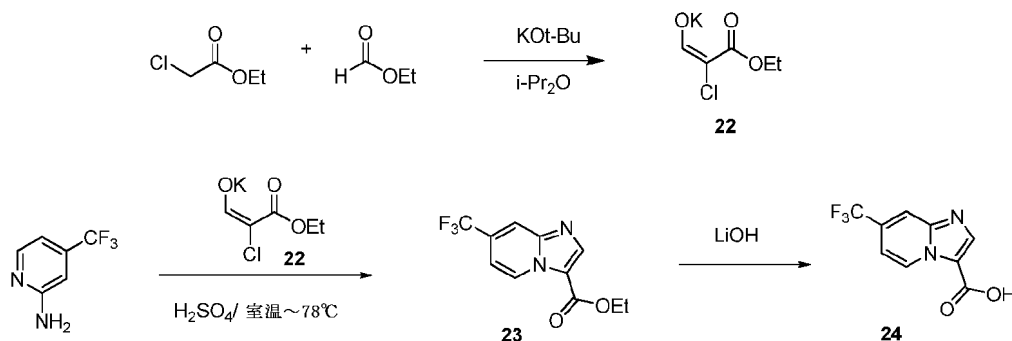
1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H). MS m/z 390.1 (M+1)⁺.

【0265】

7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(24)の合成

【0266】

【化15】



10

【0267】

エチル 2-クロロアセテート (20 mL、187 mmol) 及びギ酸エチル (15.1 mL、187 mmol) を、無水ジイソプロピルエーテル (300 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (21.4 g、188 mmol) の攪拌及び冷却した懸濁液に同時に加えた。添加した後、反応を室温に温め、一晩攪拌した。黄色の懸濁液を濾過し、固体カリウム 2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オレート (22) を真空乾燥し、続く工程に直接使用した。

20

【0268】

EtOH (5 mL) 中の 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (128 mg、0.791 mmol) 及びカリウム 2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オレート (22) (500 mg、2.64 mmol) の攪拌懸濁液に、室温で硫酸 (70 µL、1.32 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に 78 °C で 3 時間加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水に取り、pH を飽和重炭酸ナトリウムにより 6 ~ 8 に調整した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物 7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (23) をシリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 259.3 (M+1)⁺。

30

【0269】

THF : MeOH (4 : 1、1.5 mL) 中のエチル 7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (23) (100 mg、0.387 mmol) の攪拌溶液に、2 N LiOH (0.25 mL) を加えた。反応を 60 °C で 1 時間加熱した。次に室温に冷却し、pH を 1 N HCl により 4 ~ 5 に調整した。溶媒を部分的に濃縮し、得られた水層を凍結乾燥して、7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (24) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 - 8.30 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H). MS m/z 231.2 (M+1)⁺。

40

【0270】

以下の化合物は、7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (24) について記載されたプロトコールに従って調製した。

【0271】

【表 1 - 1】

中間体番号	構造	物理的データ
24a		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.64 - 9.62 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1 H). MS m/z 231.2 (M+1) $^+$.
24b		MS m/z 181.2 (M+1) $^+$.
24c		MS m/z 181.2 (M+1) $^+$.
24d		MS m/z 188.1 (M+1) $^+$.
24e		MS m/z 188.1 (M+1) $^+$.
24f		MS m/z 241.0 (M+1) $^+$.
24g		MS m/z 270.0 (M+1) $^+$.
24h		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H). MS m/z 193.1 (M+1) $^+$.
24i		MS m/z 177.6 (M+1) $^+$.
24j		MS m/z 177.6 (M+1) $^+$.
24k		MS m/z 209.06 (M+1) $^+$.
24l		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.21 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 3.72 - 3.69 (m, 4 H), 3.40 - 3.28 (m, 2 H), 2.99 - 2.92 (m, 4 H), 2.88 - 2.82 (m, 2 H). MS m/z 276.13 (M+1) $^+$.

10

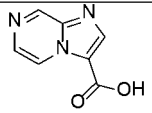
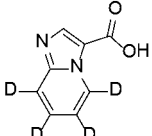
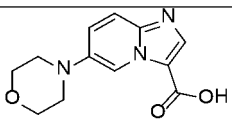
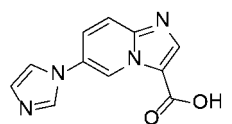
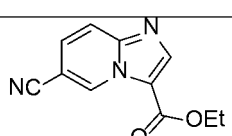
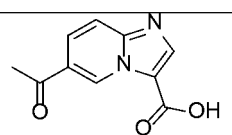
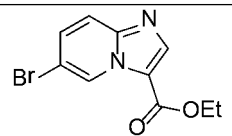
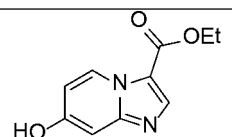
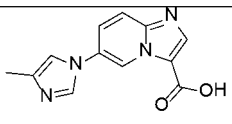
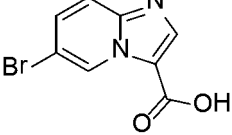
20

30

40

50

【表 1 - 2】

24m		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.15 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1 H). MS m/z 164.1 (M+1) $^+$.
24n		MS m/z 167.0 (M+1) $^+$.
24o		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.79 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H). MS m/z 248.1 (M+1) $^+$.
24p		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.69 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.09 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H). MS m/z 248.1 (M+1) $^+$.
24q		MS m/z 216.0 (M+1) $^+$.
24r		MS m/z 205.0 (M+1) $^+$.
24s		MS m/z 270.0 (M+1) $^+$.
24t		MS m/z 207.1 (M+1) $^+$.
24u		MS m/z 243.1 (M+1) $^+$.
24v		MS m/z 241.0 (M+1) $^+$.

【0272】

6-((3-シアノプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(25)の合成

【0273】

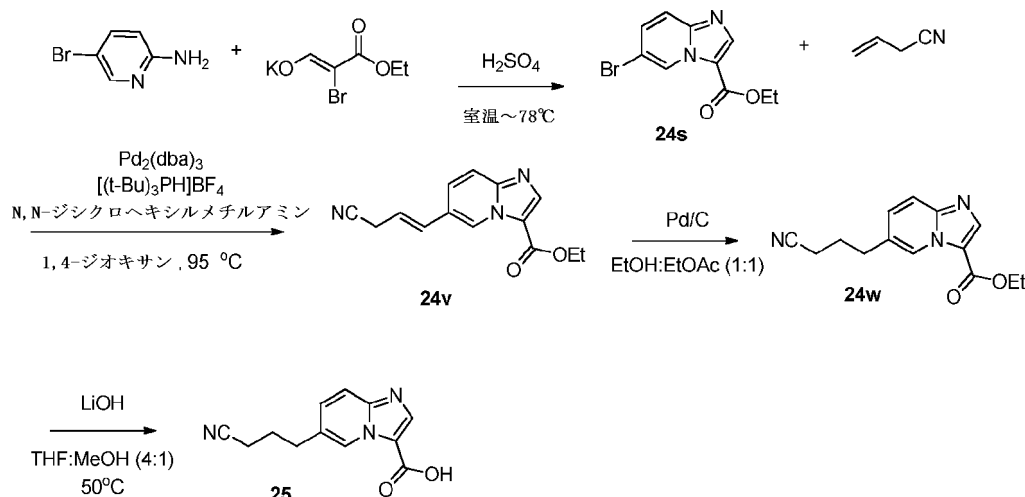
10

20

30

40

【化 16】



10

【0274】

EtOH (100 mL) 中の 5-ブロモピリジン-2-アミン (1.2 g、7.05 mmol) 及びエチル 2-クロロ-3-ヒドロシアクリレートカリウム塩 (6.6 g、28.19 mmol) (22 と同様の方法により調製した) の攪拌懸濁液に、室温で硫酸 (751 μL 、14.10 mmol) を滴加した。反応混合物を 78°C で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水に取り、pH を飽和重炭酸ナトリウムにより 6~8 に調整した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、エチル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24s) を得た。MS m/z 270.2 ($M+1$)⁺。

20

【0275】

無水 1,4-ジオキサン (6 mL) 中のエチル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24s) (500 mg、1.86 mmol)、シアン化アリル (224 μL 、2.79 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (26 mg、0.028 mmol)、 $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (16 mg、0.056 mmol) 及び N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (433 μL 、2.04 mmol) の攪拌混合物を、 95°C で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、濾過した。溶媒を濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、エチル 6-(3-シアノプロパ-1-エニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24v) を得た。MS m/z 256.4 ($M+1$)⁺。

30

【0276】

EtOH:EtOAc (1:1、10 mL) 中のエチル 6-(3-シアノプロパ-1-エニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24v) (400 mg、1.57 mmol) の攪拌溶液に、触媒 Pd/C (10 重量%、湿量基準) を加えた。反応をバルーンにより一晩水素化し、次にセライトで濾過した。粗生成物エチル 6-(3-シアノプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24w) を、更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 258.4 ($M+1$)⁺。

40

【0277】

THF:MeOH (4:1、5 mL) 中のエチル 6-(3-シアノプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24w) (375 mg、1.46 mmol) の攪拌溶液に、2N LiOH (500 μL) を加えた。反応を 50°C で 45 分間加熱し、次に室温に冷却し、pH を 1N HCl により 3~4 に調整した。溶媒を部分的に濃縮し、残りの水性物を凍結乾燥して、6-(3-シアノプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (25) を得た。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.21 -

50

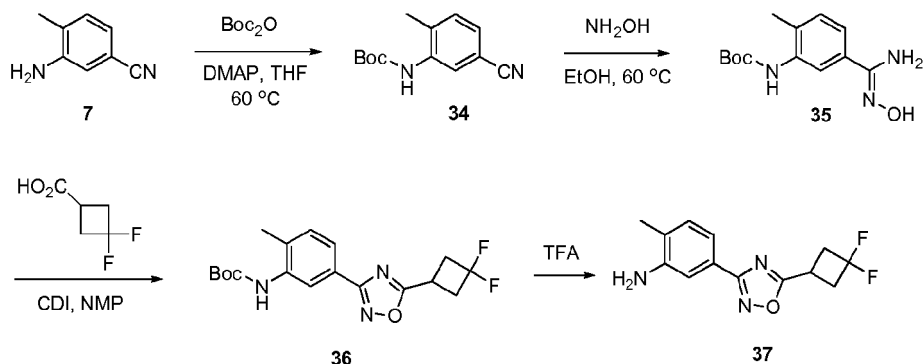
9.19 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J = 0.8$, 9.2 Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J = 1.6$, 9.2 Hz, 1 H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.97 - 1.90 (m, 2 H). MS m/z 230.3 ($M+1$)⁺.

【0278】

5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン(37)の合成

【0279】

【化17】



10

【0280】

(Boc)₂O (50 g、227 mmol)を、THF (250 mL)中の3-アミノ-4-メチルベンズニトリル(7) (10 g、75.7 mmol)及びDMAP (0.5 g)の攪拌した溶液に少量ずつ加えた。30分後、反応を60°Cで一晩加熱した。粗反応混合物をシリカゲルにより精製して、白色固体のtert-ブチル5-シアノ-2-メチルフェニルカルバメート(34) (17.5 g、定量収率)を得た。MS m/z 233.1 ($M+1$)⁺.

20

【0281】

NH₂OH (20 mL、水中50%)を、EtOH (200 mL)中のtert-ブチル5-シアノ-2-メチルフェニルカルバメート(34) (17.5 g、75.3 mmol)の攪拌した溶液に加え、得られた溶液を50°Cで10時間加熱した。次に溶媒を蒸発させ、生成物をEtOAc及びヘキサンで粉砕して、白色固体の(Z)-tert-ブチル5-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)-2-メチルフェニルカルバメート(35)を定量収率で得て、これを更に精製することなく使用した。MS m/z 266.1 ($M+1$)⁺.

30

【0282】

CDI (1.2 g、7.34 mmol)を、NMP (10 mL)中の3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (1 g、7.34 mmol)の攪拌した溶液に少量ずつ加えた。30分後、(Z)-tert-ブチル5-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)-2-メチルフェニルカルバメート(35) (1.8 g、7.34 mmol)を一度に加え、室温で更に1時間攪拌した。次に溶液を、マイクロ波により120°Cで20分間加熱した。溶液をEtOAcと水に分配した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、シリカゲルにより精製して、tert-ブチル(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバメート(36) (1.2 g、収率45%)を得た。MS m/z 366.1 ($M+1$)⁺.

40

【0283】

tert-ブチル(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバメート(36) (1.2 g、3.3 mmol)を、TFA (10 mL)に溶解し、室温で15分間攪拌した。次に、TFAを真空下で除去して、残渣を得て、これを2M Na₂CO₃溶液 (20 mL)の添加により中和した。溶液をEtOAcで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒

50

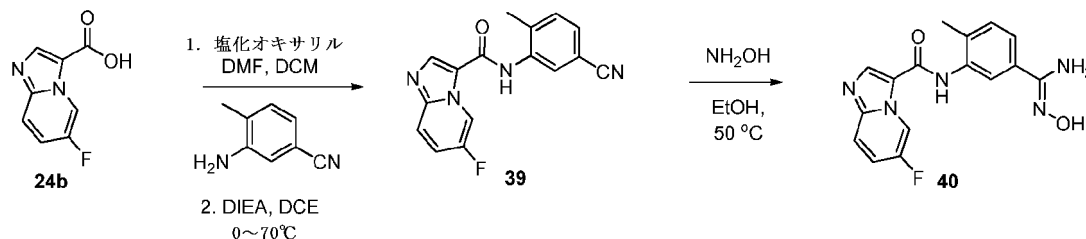
の蒸発により、5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン(37)を白色の固体(0.9g、収率100%)として得て、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (br, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.98-3.24 (m, 4H), 2.12 (s, 3H). MS m/z 266.1 (M+1)⁺.

【0284】

(Z)-6-フルオロ-N-(5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(40)の合成

【0285】

【化18】



【0286】

塩化オキサリル(10mL、110mmol)を、ジクロロメタン(20mL)中の6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(24b)(2g、11mmol)及び触媒量のDMFの攪拌した懸濁液に滴加した。5時間後、溶媒を蒸発させ、固体を無水DCE(20mL)に懸濁し、DCE(10mL)中の3-アミノ-4-メチルベンズニトリル(1.45g、11mmol)及びDIEA(6mmol)の攪拌した溶液に0℃で加えた。添加した後、反応を60℃で5時間加熱した。混合物を標準的な水性処理及びシリカ精製に付して、N-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(39)を固体として得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 295.1 (M+1)⁺.

【0287】

NH₂OH(5mL、16.1mmol)を、N-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(39)(0.95g、3.23mmol)の攪拌した懸濁液に一度に加えた。得られた懸濁液を60℃で一晩加熱し、次に0℃に冷却した。生成物(Z)-6-フルオロ-N-(5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(40)を濾過により収集した。MS m/z 328.1 (M+1)⁺.

【0288】

6-ブromo-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(42)の合成

【0289】

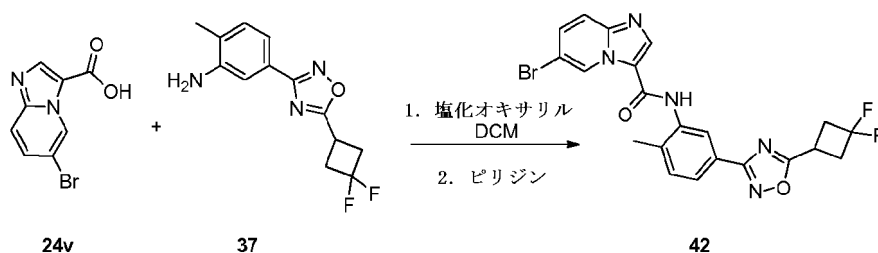
10

20

30

40

【化 19】



【0290】

無水ジクロロメタン（10 mL）中の6-ブロモイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸（24v）（300 mg、1.25 mmol）の攪拌懸濁液に、0℃でアルゴン下に塩化オキサリル（116 μ L、1.37 mmol）を滴加した。次に3滴の無水DMFを加え、反応混合物を室温で45分間攪拌した。溶媒を濃縮し、粗固体を、無水ピリジン（5 mL）中のメチル3-（3-（3-アミノ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（31）（330 mg、1.25 mmol）の攪拌溶液に0℃で少量ずつ加えた。反応をアルゴン下、室温で2時間攪拌した。次に反応を水で停止させた。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、6-ブロモ-N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（205 mg、収率67%）を得た。

【0291】

以下の化合物は、6-ブロモ-N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（42）について記載されたプロトコールに従って調製した。

【0292】

【表 2】

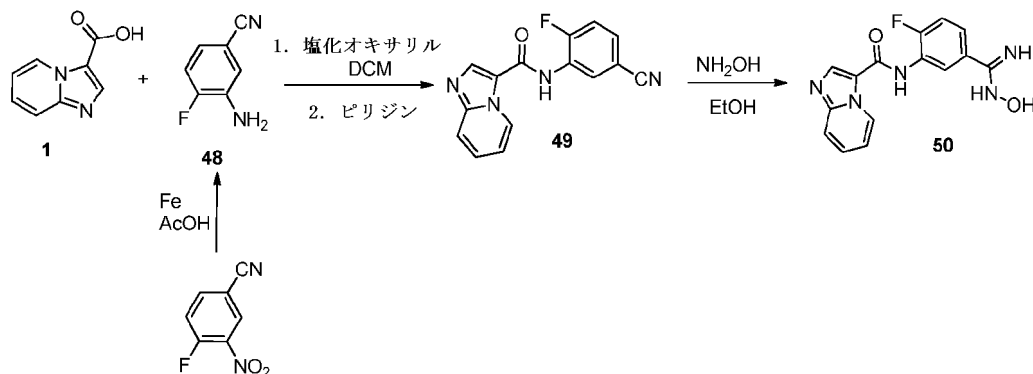
中間体番号	構造	物理的データ
42c		MS m/z 492.0, 494.0 ($M+1$) ⁺ .
42f		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.44 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). MS m/z 488.0, 490.0 ($M+1$) ⁺ .
42h		MS m/z 439.0 ($M+1$) ⁺ .

【0293】

N-(2-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(50)の合成

【0294】

【化20】



10

【0295】

AcOH(100mL)中の4-フルオロ-3-ニトロベンズニトリル(5.0g、30.1mmol)及びFe粉末(5.05g、90.3mmol)の混合物をN₂下、80℃で1時間加熱した。次に溶媒を真空下で除去し、水(200mL)を残渣に加えた。溶液をNa₂CO₃の添加によりpH6に調整し、DCM(2×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、3-アミノ-4-フルオロベンズニトリル(48)を得て、これを更に精製することなく使用した。MS m/z 137.0(M+1)⁺。

20

【0296】

無水ジクロロメタン(50mL)中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(1)(3.0g、18.5mmol)の攪拌懸濁液に、0℃で塩化オキサリル(4.84mL、55.5mmol)を滴加した。次に3滴の無水DMFを加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。溶媒を濃縮し、粗固体を、無水ピリジン(50mL)中の3-アミノ-4-フルオロベンズニトリル(48)(2.5g、18.5mmol)の攪拌溶液に室温に加えた。反応を20分間攪拌し、水(200mL)で停止させ、更に10分間攪拌した。次に沈殿物を濾過し、空気乾燥して、N-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(49)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 10.40(s, 1H), 9.43(td, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.21(dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.22(dt, J = 1.2, 6.8, 1H). MS m/z 281.1(M+1)⁺。

30

【0297】

NH₂OH(10mL、32.1mmol)を、EtOH(100mL)中のN-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(49)(3.6g、12.85mmol)の攪拌した懸濁液に一度に加えた。得られた懸濁液を70℃で3時間加熱し、次に溶媒を除去して、N-(2-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(50)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 10.21(s, 1H), 9.70(s, 1H), 9.45(td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 7.95(dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.79(td, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.31-7.37(m, 1H), 7.19(dt, J = 1.2, 6.8, 1H), 5.88(s, 2H). MS m/z 314.1(M+1)⁺。

40

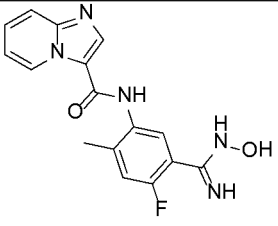
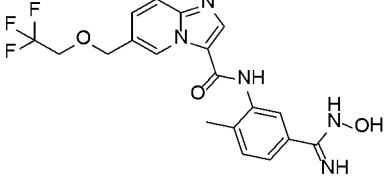
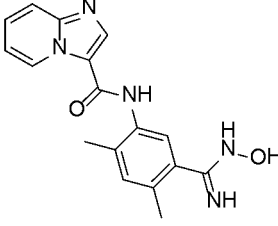
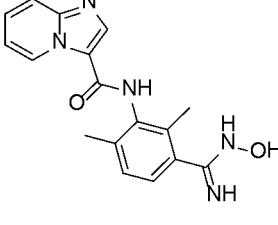
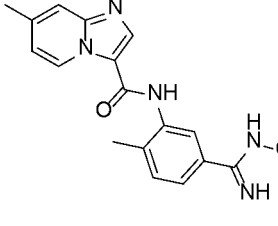
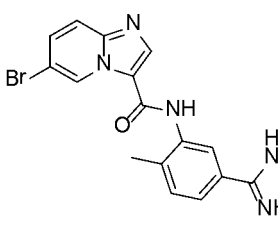
【0298】

以下の化合物は、N-(2-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(50)について記載されたプロトコールに従って調製した。

【0299】

50

【表 3】

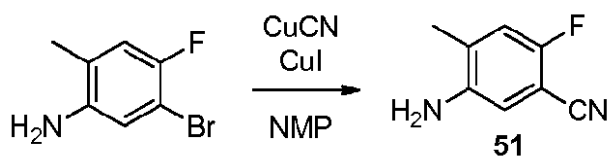
中間体番号	構造	物理的データ
50a		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.44 (td, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (td, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 1.2, 6.8, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z 328.1 (M+1) $^+$.
50b		MS m/z 422.1 (M+1) $^+$.
50c		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 9.44 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (dt, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS m/z 324.1 (M+1) $^+$.
50d		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS m/z 324.1 (M+1) $^+$.
50e		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS m/z 324.1 (M+1) $^+$.
50f		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.63 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS m/z 388.0, 390.0 (M+1) $^+$.

【0300】

5-アミノ-2-フルオロ-4-メチルベンズニトリル (51) の合成

【0301】

【化21】



【0302】

NMP中の5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルアニリン(2.04g、10.0mmol)、CuCN(889mg、10.0mmol)及びCuI(1.9g、10.0mmol)の混合物をN₂で5分間パージし、次に密閉し、マイクロ波条件下において195℃で30分間加熱した。混合物を標準的な水性処理に付して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製して、5-アミノ-2-フルオロ-4-メチルベンズニトリル(51)(540mg、収率36%)を得た。MS m/z 151.0 (M+1)⁺。

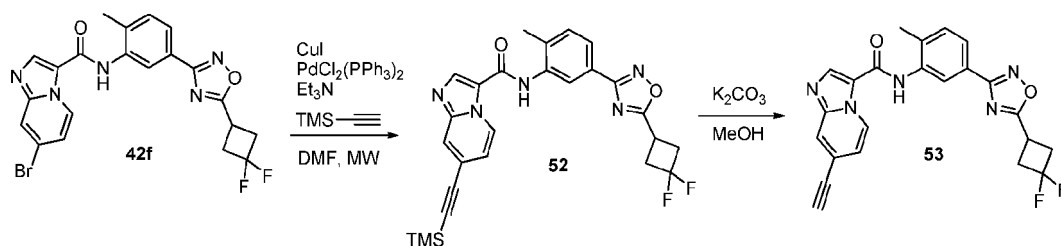
【0303】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(53)の合成

10

【0304】

【化22】



20

【0305】

7-ブロモ-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(42f)(50.0mg、0.10mmol)、CuI(3.82mg、0.02mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(14.0mg、0.02mmol)、トリエチルアミン(20.0mg、0.20mmol)及びエチニルトリメチルシラン(20mg、0.20mmol)を、1mLのマイクロ波バイアルにおいてDMF(1mL)に混合した。バイアルに蓋をして、マイクロ波条件下、110℃で5分間加熱した。完了すると、反応混合物を希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(52)を得た。MS m/z 506.1 (M+1)⁺。

30

【0306】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(52)(50mg、0.1mmol)をMeOH(1mL)に溶解し、K₂CO₃(42mg、0.3mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(53)を得た。MS m/z 434.1 (M+1)⁺。

40

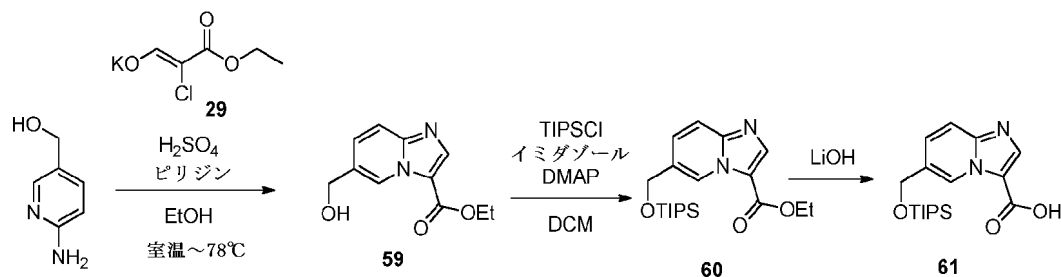
【0307】

6-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(61)の合成

【0308】

50

【化 2 3】



【0309】

EtOH (10 mL) 中の (6-アミノピリジン-3-イル) メタノール (1.24 g、10.0 mmol) 及びエチル 2-クロロ-3-ヒドロキシアクリレートカリウム塩 (29) (3.76 g、20.0 mmol) の攪拌懸濁液に、室温で濃硫酸 (10.0 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、ピリジン (0.92 g、12.0 mmol) を加えた。得られた混合物を85℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水に取り、溶液を飽和重炭酸ナトリウムにより pH 8 に調整した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物エチル 6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (59) をシリカクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z 221.1 (M+1)⁺.

【0310】

ジクロロメタン (10 mL) 中のエチル 6-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (59) (497.0 mg、2.26 mmol)、DMAP (12.2 mg、0.1 mmol) 及び 1H-イミダゾール (154.0 mg、2.26 mmol) の懸濁液に、TIPSCl (523.0 mg、2.71 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去して、粗エチル 6-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (60) を得た。MS m/z 377.2 (M+1)⁺.

【0311】

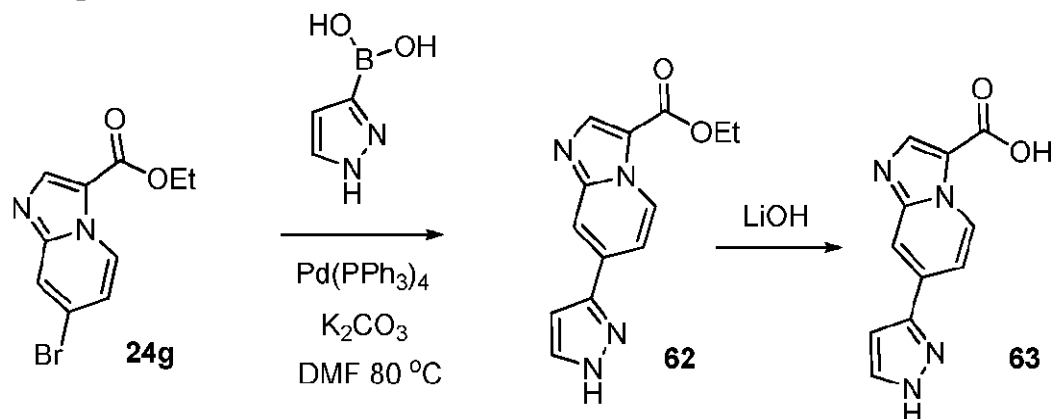
上記で得た粗エチル 6-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (60) を、THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5 mL) に溶解した。6N LiOH (2.27 mL、13.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。全ての溶媒を除去し、6N HCl を pH 5~6 になるまで加えた。EtOAc (5 mL) を加え、混合物を1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、乾燥して、6-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (61) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 18H). MS m/z 349.2 (M+1)⁺.

【0312】

7-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (63) の合成

【0313】

【化 2 4】



10

【0314】

DMF (2 mL) 中の 5-エチル 7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート 24 g (202 mg、0.75 mmol) の溶液に、(1H-ピラゾール-3-イル) ボロン酸 (101 mg、0.903 mmol)、1.8 M K_2CO_3 (1.3 mL、2.26 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87 mg、0.075 mmol) を加えた。反応を排気し、窒素を 2 回戻し充填し、次にマイクロ波オーブンにより 160 °C で 10 分間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過した後、混合物を NH_4Cl の飽和溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、エチル 7-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (62) を得た。MS (m/z) 257.1 ($M+1$)⁺。

20

【0315】

THF : MeOH : H_2O (3 : 2 : 1、1.6 mL) 中のエチル 7-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (62) (103 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に 6 N LiOH (0.035 mL) を加えた。反応を室温で 20 分間攪拌した。pH を 3 N HCl により 4~5 に調整した。得られた混合物を濃縮して、7-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (63) を得た。MS (m/z) 229.2 ($M+1$)⁺。

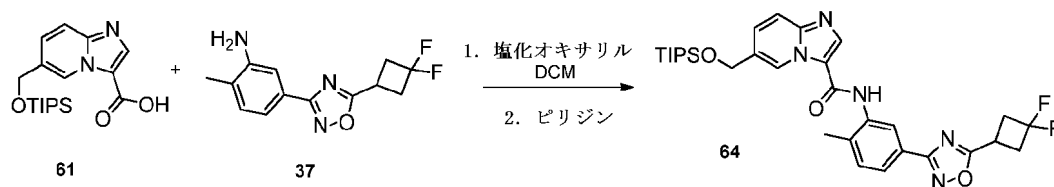
30

【0316】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (64) の合成

【0317】

【化 2 5】



40

【0318】

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の 6-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (61) (260 mg、0.74 mmol) の攪拌懸濁液に、室温で塩化オキサリル (0.19 mL、2.22 mmol) を滴加した。次に 1 滴の無水 DMF を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。溶媒を濃縮し、粗固体を、無水ピリジン (5 mL) 中の 5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (37)

50

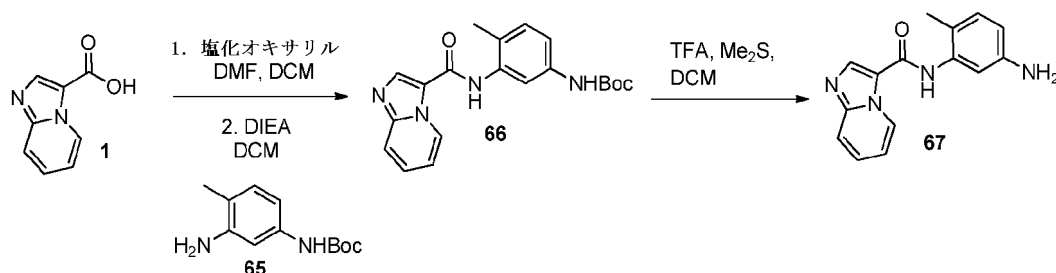
(180 mg、0.74 mmol) の攪拌溶液に室温で加えた。反応を20分間攪拌し、溶媒を除去して、残渣を得た。上記の残渣に水(20 mL)を加え、超音波処理して、沈殿物を得た。次に沈殿物を濾過し、空気乾燥し、シリカクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(64)を得た。MS m/z 596.3 ($M+1$)⁺。

【0319】

N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(67)の合成

【0320】

【化26】



【0321】

塩化オキサリル(10 mL)を、無水ジクロロメタン(100 mL)及び数滴のDMF中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(1)(3 g、18.5 mmol)の攪拌した溶液に滴加した。得られた溶液を、これを蒸発乾固する前に室温で5時間攪拌し、新たなジクロロメタンを、得られた酸塩化物に加えて懸濁液にした。別のフラスコにおいて、tert-ブチル3-アミノ-4-メチルフェニルカルバメート(65)(4.5 g、20.3 mmol)及びDIEA(10 mL)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、上記の酸塩化物溶液をゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。飽和NH₄Clを反応溶液に加え、相を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過した。蒸発させた後、残渣を、ヘキサン及びEtOAcを使用するシリカゲルカラムにより精製して、tert-ブチル3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニルカルバメート(66)を僅かに黄色の固体として得た。

【0322】

TFA(50 mL)を、Me₂S(5 mL)及びジクロロメタン(10 mL)中のtert-ブチル3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニルカルバメート(66)の攪拌した懸濁液に加えた。2時間後、溶液を蒸発させ、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃に分配した。水層をジクロロメタンで数回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥した。N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(67)を単離し、更に精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 6.98 - 6.94 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H). MS m/z 267.1 ($M+1$)⁺。

【0323】

(E)-N-(5-(2-ヒドロキシグアニジノ)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(69)の合成

【0324】

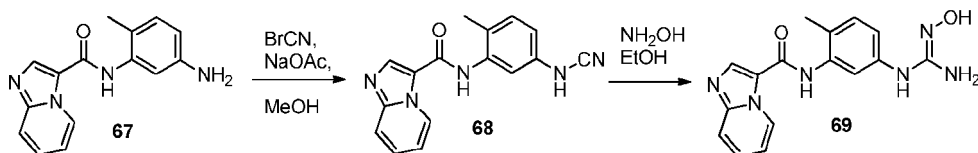
10

20

30

40

【化 2 7】



【0 3 2 5】

MeOH (100 mL) 中の N-(5-アミノ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (67) (4.53 g、15 mmol) に、KOAAc (4.41 g、45 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌し、次に、MeOH (30 mL) 中の BrCN (1.62 g、15 mmol) の溶液を滴加する前に、0℃ に冷却した。得られた混合物を室温にゆっくりと温め、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣に水 (150 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濾過し、水 (2×20 mL) で洗浄し、次に空気乾燥して、N-(5-シアンアミド-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (68) を白色の固体として得た。

10

【0 3 2 6】

200 mL の EtOH 中の N-(5-シアンアミド-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (68) の 3.52 g (12.1 mmol) の懸濁液に、0.75 mL の NH₂OH (水中 50 重量%、12.1 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過し、EtOH (10 mL) で洗浄し、空気乾燥して、N-(5-(2-ヒドロキシグアニジノ)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (69) を白色の固体として得て、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H). MS m/z 325.1 (M+1)⁺。

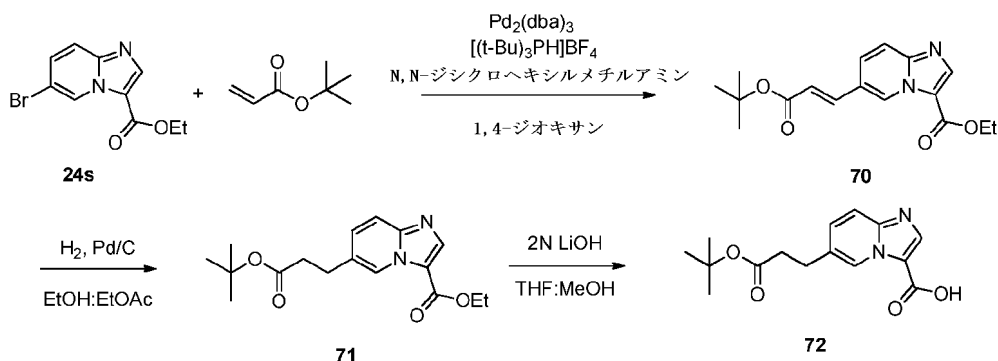
20

【0 3 2 7】

6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (72) の合成

【0 3 2 8】

【化 2 8】



40

【0 3 2 9】

無水 1,4-ジオキサン (5 mL) 中のエチル 6-ブromoイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24s) (500 mg、1.86 mmol)、tert-ブチルアクリレート (408 uL、2.79 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (51 mg、0.056 mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄ (27 mg、0.093 mmol) 及び N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (738 uL、3.48 mmol) の攪拌混合物を、95℃で一晩加熱した。反応を室温に冷

50

却し、濾過した。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、エチル 6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(70)を得た。MS m/z 317.14 ($M+1$)⁺。

【0330】

エタノール：酢酸エチル(1:1、10 mL)中のエチル 6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(70)(460 mg、1.80 mmol)及び10重量%のPd/C(湿潤)の攪拌混合物を、一晩水素化した。反応をセライトで濾過し、溶媒を濃縮した。粗エチル 6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(71)を、更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 319.16 ($M+1$)⁺。

10

【0331】

THF:MeOH(4:1、4 mL)中のエチル 6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(71)(400 mg、1.26 mmol)及び2N LiOH(1 mL)の攪拌混合物を、60℃で30分間加熱した。反応を室温に冷却し、pHを10%クエン酸により3~5に調整した。溶媒を部分的に低減した。得られた固体を真空濾過により収集し、過剰水で洗浄した。粗 6-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(72)を乾燥し、更に精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 9.11(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.72(dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 2.91(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60(t, J = 7.2, 2H), 1.33(s, 9H)。MS m/z 291.13 ($M+1$)⁺。

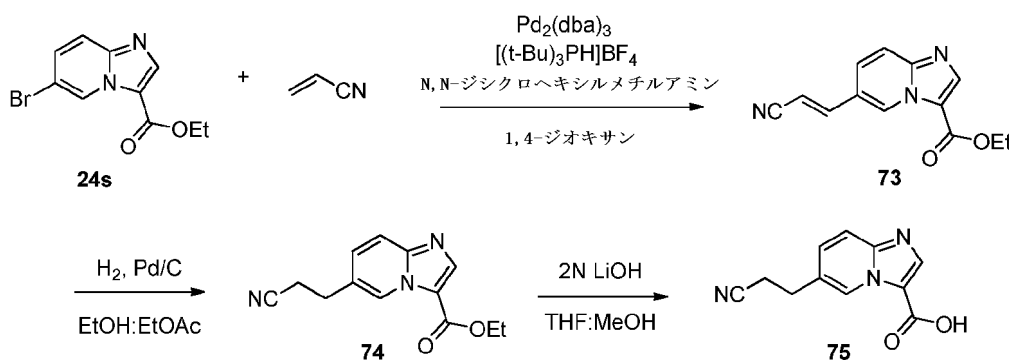
20

【0332】

6-(2-シアノエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(75)の合成

【0333】

【化29】



30

【0334】

無水1,4-ジオキサン(4 mL)中のエチル 6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(24s)(250 mg、0.929 mmol)、アクリロニトリル(92 μ L、1.39 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(26 mg、0.0279 mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄(13 mg、0.0465 mmol)及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(217 μ L、1.02 mmol)の攪拌混合物を、95℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、濾過した。溶媒を濃縮し、粗 6-(2-シアノビニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(73)をシリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 242.09 ($M+1$)⁺。

40

【0335】

50

エタノール：酢酸エチル（１：１、５ｍＬ）中のエチル６－（２－シアノビニル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７３）（１１５ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）及び１０重量％のＰｄ／Ｃ（湿潤）の攪拌混合物を、一晩水素化した。反応をセライトで濾過し、溶媒を除去した。粗エチル６－（２－シアノエチル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７４）を、更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ m/z ２４４．１０（ $M+1$ ）⁺。

【０３３６】

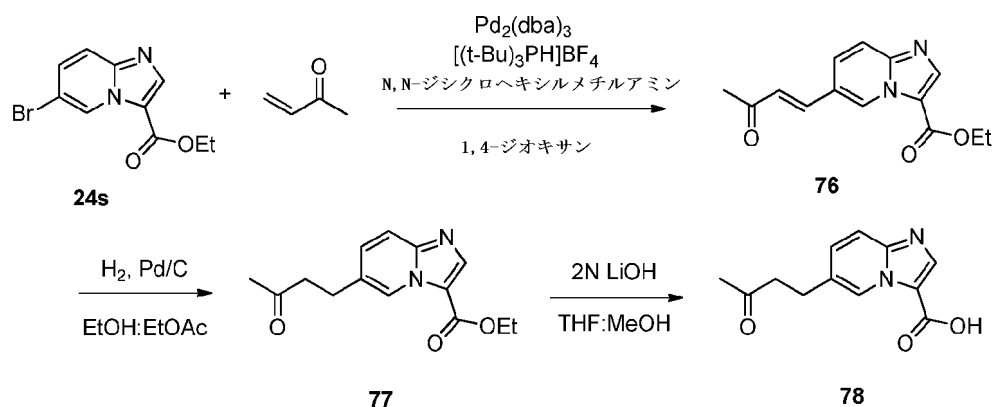
ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（４：１、３ｍＬ）中のエチル６－（２－シアノエチル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７４）（１００ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）及び２Ｎ ＬｉＯＨ（０．２ｍＬ）の攪拌混合物を、５０℃で４５分間加熱した。反応を室温に冷却し、ｐＨを１０％クエン酸により３～５に調整した。溶媒を部分的に低減した。得られた固体を真空濾過により収集し、過剰水で洗浄した。粗６－（２－シアノエチル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボン酸（７５）を乾燥し、更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ m/z ４１６．０７（ $M+1$ ）⁺。

【０３３７】

６－（３－オキソブチル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボン酸（７８）の合成

【０３３８】

【化３０】



【０３３９】

無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のエチル６－ブロモイミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（２４ｓ）（２５０ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ）、メチルビニルケトン（１５１μＬ、１．８６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２６ｍｇ、０．０２７９ｍｍｏｌ）、[（ｔ－Ｂｕ）_３ＰＨ]ＢＦ_４（１３ｍｇ、０．０４６５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン（２１７μＬ、１．０２ｍｍｏｌ）の攪拌混合物を、９５℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、濾過した。溶媒を濃縮し、粗６－（３－オキソブター１－エニル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７６）をシリカクロマトグラフィーにより精製した。ＭＳ m/z ２５９．１０（ $M+1$ ）⁺。

【０３４０】

エタノール：酢酸エチル（１：１、８ｍＬ）中のエチル６－（３－オキソブター１－エニル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７６）（２００ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）及び１０重量％のＰｄ／Ｃ（湿潤）の攪拌混合物を、一晩水素化した。反応をセライトで濾過し、溶媒を濃縮した。粗６－（３－オキソブチル）イミダゾ [１，２－ａ] ピリジン－３－カルボキシレート（７７）を、更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ m/z ２６１．１２（ $M+1$ ）⁺。

【０３４１】

ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（４：１、３ｍＬ）中のエチル６－（３－オキソブチル）イミダゾ [

10

20

30

40

50

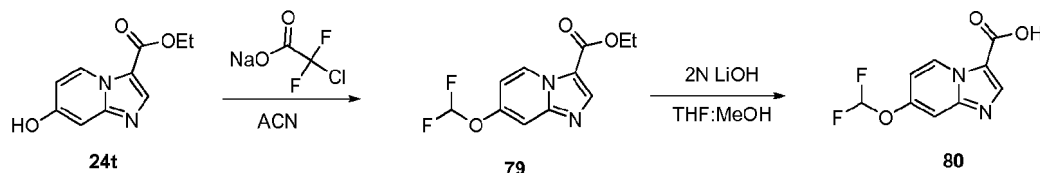
1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (77) (190mg、0.730mmol) 及び 2N LiOH (0.2mL) の攪拌混合物を、50℃で45分間加熱した。反応を室温に冷却し、pHを10%クエン酸により3~5に調整した。溶媒を部分的に低減した。得られた固体を真空濾過により収集し、過剰水で洗浄した。粗6-(3-オキソブチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (78) を乾燥し、更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 233.08 ($M+1$)⁺。

【0342】

6-(3-オキソブチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (80) の合成

【0343】

【化31】



【0344】

無水アセトニトリル (8mL) 中のエチル7-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (24t) (500mg、2.43mmol) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (444mg、2.91mmol) の混合物を、マイクロ波により125℃で12分間加熱した。溶媒を濃縮し、粗生成物エチル7-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (79) をシリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 257.07 ($M+1$)⁺。

【0345】

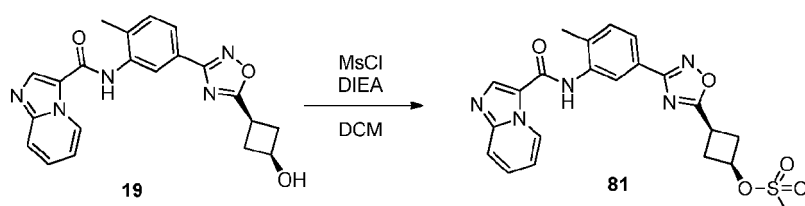
THF:MeOH (4:1、5mL) 中のエチル7-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (79) (150mg、0.585mmol) 及び 2N LiOH (1mL) の攪拌混合物を、60℃で45分間加熱した。反応を室温に冷却し、pHを1N HClにより4~5に調整した。溶媒を部分的に低減し、粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、6-(3-オキソブチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (80) を得た。MS m/z 229.03 ($M+1$)⁺。

【0346】

3-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチルメタンスルホネート (81) の合成

【0347】

【化32】



【0348】

無水DCM (10mL) 中のN-(5-(5-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (220mg、0.565mmol) (19) の攪拌懸濁液に、0℃でDIEA (197uL、1.13mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (542uL、0.678mmol) を加えた。反応を室 (room) で30分間攪拌した。

10

20

30

40

50

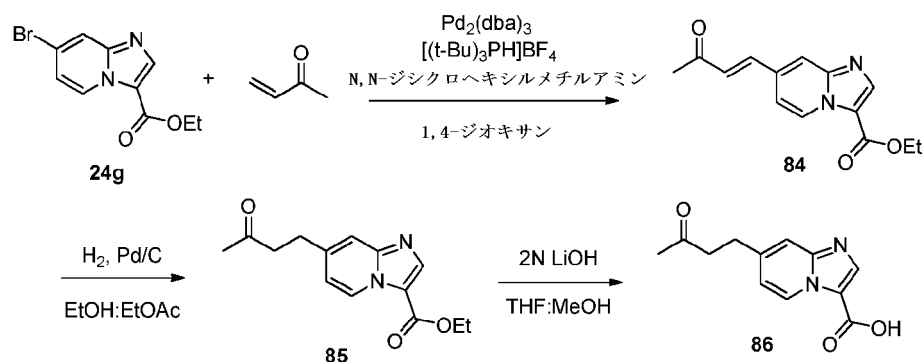
粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、3-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチルメタンスルホネート(81)を得た。MS m/z 468.13 ($M+1$)⁺。

【0349】

7-(3-オキソブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(86)の合成

【0350】

【化33】



【0351】

無水1,4-ジオキサン(10 mL)中のエチル7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(24 g)(500 mg、1.86 mmol)、メチルビニルケトン(301 μ L、3.72 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(51 mg、0.056 mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄(27 mg、0.093 mmol)及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(433 μ L、2.04 mmol)の攪拌混合物を、95℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、濾過した。溶媒を濃縮し、粗エチル7-(3-オキソブター1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(84)をシリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 259.10 ($M+1$)⁺。

【0352】

エタノール：酢酸エチル(1：1、8 mL)中のエチル7-(3-オキソブター1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(84)(92 mg、0.356 mmol)及び10重量%のPd/C(湿潤)の攪拌混合物を、一晩水素化した。反応をセライトで濾過し、溶媒を濃縮した。粗エチル7-(3-オキソブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(85)を、更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 261.12 ($M+1$)⁺。

【0353】

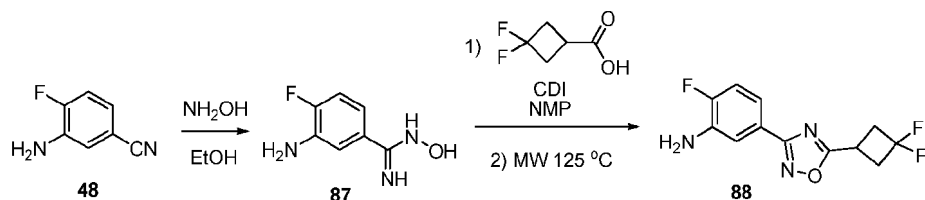
THF：MeOH(4：1、3 mL)中のエチル7-(3-オキソブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(85)(90 mg、0.346 mmol)及び2N LiOH(0.5 mL)の攪拌混合物を、60℃で45分間加熱した。反応を室温に冷却し、pHを10%クエン酸により3～5に調整した。溶媒を部分的に濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、7-(3-オキソブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(86)を得た。MS m/z 233.08 ($M+1$)⁺。

【0354】

5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロアニリン(88)の合成

【0355】

【化 3 4】



【0 3 5 6】

NH₂OH（水中50重量%、3.5mL、60.0mmol）を、EtOH（25mL）中の3-アミノ-4-フルオロベンズニトリル（48）（1.36g、10.0mmol）の攪拌した懸濁液に一度に加えた。得られた懸濁液を70℃で一晩加熱し、次に溶媒を除去して、3-アミノ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドアミド（87）
、MS m/z 170.1（M+1）⁺を得た。

10

【0 3 5 7】

NMP（5mL）中の3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸（0.90g、6.6mmol）の溶液に、CDI（1.07g、6.6mmol）をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。次に、3-アミノ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドアミド（87）（0.56g、3.3mmol）を加え、LCMSが完全な反応を示すまで、更に30分間攪拌した。次に混合物をマイクロ波反応器により125℃で15分間加熱し、水（100mL）に注いだ。混合物をEtOAc（2×50mL）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～60%のEtOAc）により精製して、5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-フルオロアニリン（88）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.53（dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H），7.43-7.48（m, 1H），7.10（dd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H），3.90（br, 2H），3.67（m, 1H），3.09-3.18（m, 4H）。MS m/z 270.1（M+1）⁺。

20

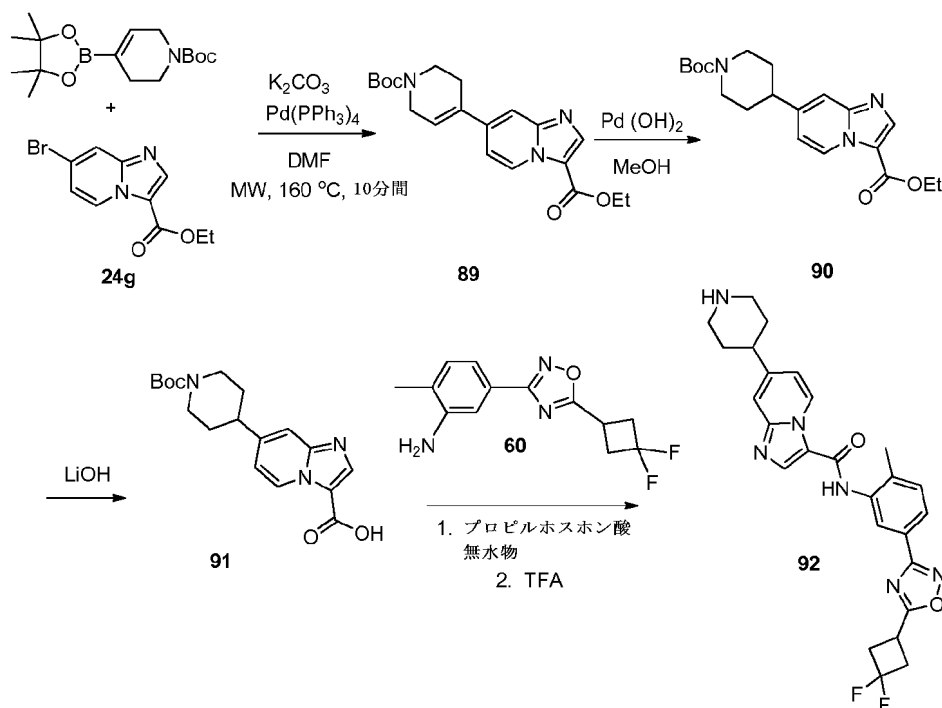
【0 3 5 8】

N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-7-（ピペリジン-4-イル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（92）の合成

30

【0 3 5 9】

【化 3 5】



【0 3 6 0】

DMF (9 mL) 中の 5-エチル 7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24 g) (300 mg、1.11 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (414 mg、1.34 mmol)、 K_2CO_3 (1.8 M、1.85 mL、3.33 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg、0.11 mmol) を加えた。反応を排気し、窒素を 2 回戻し充填し、次にマイクロ波により 160 °C で 10 分間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過した後、混合物を NH_4Cl の飽和溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、粗エチル 7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (89) (MS (m/z) 372.1 (M+1)⁺) を得た。

【0 3 6 1】

H_2 (バルーン) を、MeOH (5 mL) 中の $Pd(OH)_2/C$ (0.055 g) 及びエチル 7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (89) (0.55 g、1.48 mmol) の攪拌した混合物に導入した。6 時間後、混合物をセライトパッドで濾過し、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。残渣を、EtOAc 及びヘキサンを使用するシリカにより精製して、エチル 7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (90) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS m/z 374.2 (M+1)⁺。

【0 3 6 2】

THF : MeOH : H_2O (3 : 2 : 1、1 mL) 中のエチル 7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (90) (84 mg、0.23 mmol) の攪拌懸濁液に 6 N LiOH

(0.13 mL)を加えた。反応を室温で2.5時間攪拌し、次に NH_4Cl で中和し、濃縮して、7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(91)を得て、これを精製することなく直ぐに使用した。MS (m/z) 346.1 ($M+1$)⁺。

【0363】

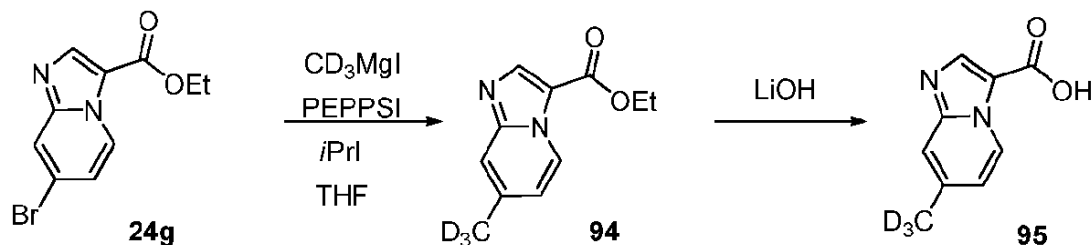
酢酸エチル(0.3 mL)中の7-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(91)(124 mg、0.36 mmol)及び5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン(60)(96 mg、0.36 mmol)の攪拌溶液に、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50重量% 1.07 mL)を加えた。反応を90℃で12時間加熱した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、1N Na_2CO_3 で洗浄した。生成物は水層に留まり、濃縮して、tert-ブチル4-(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。固体をトリフルオロ酢酸に取り、25分間攪拌した。溶媒を濃縮し、高真空に置いて、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(92)を得た。MS (m/z) 493.1 ($M+1$)⁺。

【0364】

7-メチル-d₃-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(95)の合成

【0365】

【化36】



【0366】

無水THF(3 mL)中のエチル7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(24 g)(500 mg、1.86 mmol)、PEPPSI(63.2 mg、0.093 mmol)及び2-ヨードプロパン(928 μL 、9.3 mmol)の攪拌溶液に、0℃で窒素流下においてメチル-d₃-マグネシウムヨード(5.6 mL、5.57 mmol)を加えた。反応を室温で5時間攪拌した。次に反応を NH_4Cl で停止させた。粗生成物をエーテルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物を、ジクロロメタン中10% MeOHを使用するシリカゲルにより精製して、エチル7-メチル-d₃-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(94)を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.85 (dd, J = 0.4, 7.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (m/z) 208.1 ($M+1$)⁺。

【0367】

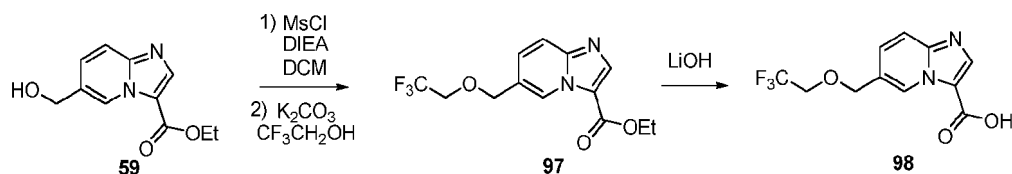
THF:MeOH:H₂O(3:2:1、3 mL)中のエチル7-メチル-d₃-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(94)(142 mg、0.69 mmol)の攪拌懸濁液に、6N LiOH(0.34 mL)を加えた。反応を室温で2時間攪拌し、次に重硫酸ナトリウム-水和物で中和し、濃縮して、7-メチル-d₃-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(95)を得て、これを精製することなく直ぐに使用した。MS (m/z) 180.1 ($M+1$)⁺。

【0368】

6-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(98)の合成

【0369】

【化37】



10

【0370】

DCM(5mL)中のエチル6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(59)(460mg、2.2mmol)及びDIEA(0.78mL、4.4mmol)の溶液に、MsCl(303mg、2.64mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次に標準的水性処理に付して、残渣を得た。粗生成物を2, 2, 2-トリフルオロエタノール(2mL)に溶解し、K₂CO₃(608mg、4.4mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。完了すると、反応混合物を希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製して、エチル6-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(97)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.33(m, 1H), 8.32(s, 1H), 7.76(dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 4.44(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 8.4 Hz, 2H), 1.45(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS m/z 303.1 (M+1)⁺。

20

【0371】

THF/MeOH/H₂O(3:2:1、5mL)中のエチル6-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(97)(280mg、0.92mmol)の溶液を6N LiOH(0.92mL、5.52mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。全ての溶媒を除去し、6N HClを加えてpH5~6に調整した。次に混合物をHPLCにより精製して、6-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(98)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 9.34(m, 1H), 8.40(s, 1H), 7.88(dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.18(q, J = 9.6 Hz, 2H). MS m/z 275.1 (M+1)⁺。

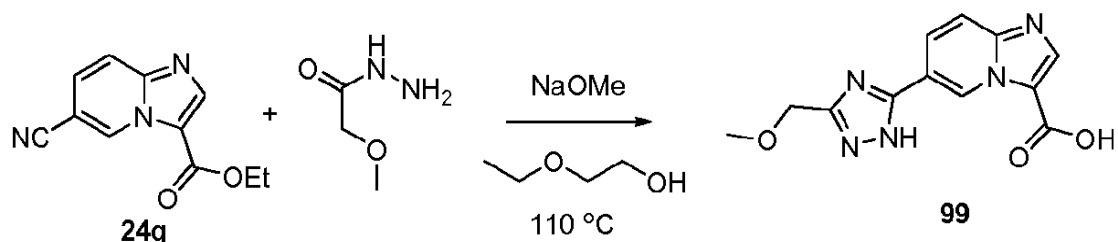
30

【0372】

6-(3-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(99)の合成

【0373】

【化38】



40

【0374】

2-エトキシエタノール(5mL)中のエチル6-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(24q)(265mg、1.23mmol)及び2-メト

50

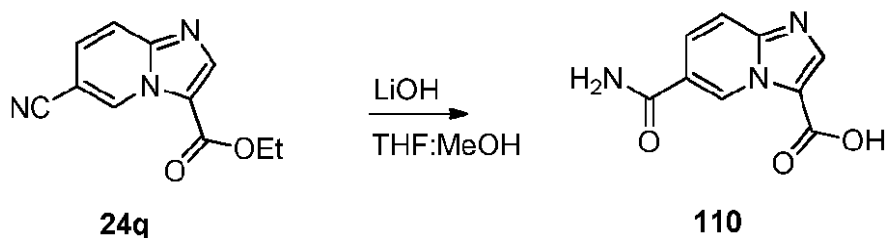
キシアセトヒドラジド (193 mg、1.85 mmol) の溶液に、NaOMe (MeOH 中 0.5 M、3.7 mL) を加えた。混合物を密閉バイアルにおいて 110 °C で一晩加熱した。反応混合物を HPLC により精製して、6-(3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (99) を得た。MS m/z 274.1 ($M+1$)⁺。

【0375】

6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (110) の合成

【0376】

【化39】



【0377】

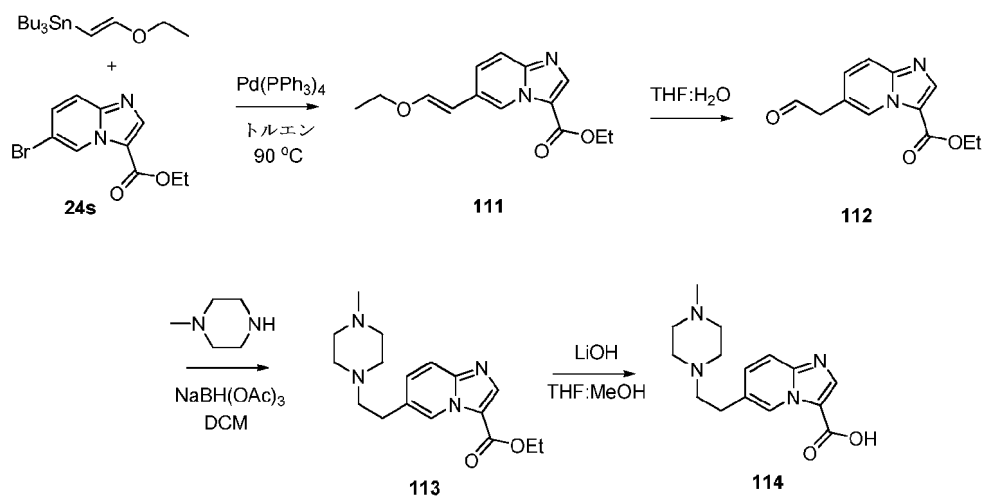
THF:MeOH (4:1、5 mL) 中のエチル 6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (24q) (500 mg、2.32 mmol) の攪拌溶液に、2N LiOH (4 mL) を加えた。反応を 60 °C で 2 時間加熱し、次に、10% クエン酸で酸性化した。溶媒を部分的に濃縮し、得られた固体を真空濾過により収集し、過剰水で洗浄した。生成物を粗固体から精製して、6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (110) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H). MS m/z 205.05 ($M+1$)⁺。

【0378】

6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (114) の合成

【0379】

【化40】



【0380】

無水トルエン (10 mL) 中のエチル 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (24s) (1 g、3.72 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (215 mg、0.19 mmol) の攪拌混合物に、アルゴン下でトリブチル[2-エトキシエテニル]スタンナン (1.7 g、4.65 mmol)

10

20

30

40

50

1)を加えた。反応混合物を、マイクロ波密閉管において90℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、セライトで濾過した。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、(E)-エチル6-(2-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(111)を得た。MS m/z 261.3 (M+1)⁺。

【0381】

THF:H₂O(1:1、4mL)中のエチル6-(2-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(111)(240mg、1.15mmol)の攪拌溶液を、50℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗エチル6-(2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(112)を、更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 233.3 (M+1)⁺。

【0382】

DCM(5mL)及び1-メチルピペラジン(231μL、2.30mmol)中の粗エチル6-(2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(112)(214mg、0.92mmol)の攪拌溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(586mg、2.77mmol)を少量ずつ加えた。反応を室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。粗物質を10%重炭酸ナトリウム及び酢酸エチルに取った。有機物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、メチル6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(113)を得た。MS m/z 304.4 (M+1)⁺。

【0383】

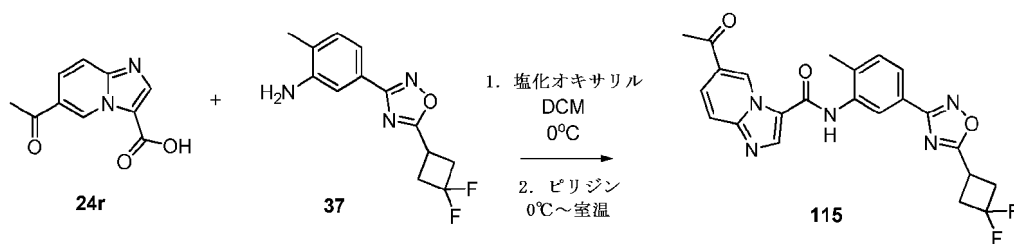
THF:MeOH(4:1、4mL)中のメチル6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(113)(215mg、0.68mmol)の攪拌溶液に、2N LiOH(3mL)を加えた。反応を60℃で45分間加熱した。pHを1N HClにより4~5に調整し、濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(114)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 9.25(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.83(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.19(m, 8H), 3.49 - 3.30(m, 2H), 3.04 - 2.99(m, 2H), 2.81(s, 3H). MS m/z 316.1 (M+1)⁺。

【0384】

6-アセチル-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(115)の合成

【0385】

【化41】



【0386】

ジクロロメタン(2mL)中の6-アセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(24r)(71mg、0.39mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(

10

20

30

40

50

173 μ L、1.98 mmol) 及び1滴の無水N, N-ジメチルホルムアミドを滴加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残渣を、無水ピリジン (2 mL) 中の5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (37) (85 mg、0.29 mmol) により、室温で30分間攪拌しながら処理した。粗生成物を、ジクロロメタン中10% MeOHを使用するシリカゲルにより精製して、6-アセチル-N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (115) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 433.16 (M+1)⁺.

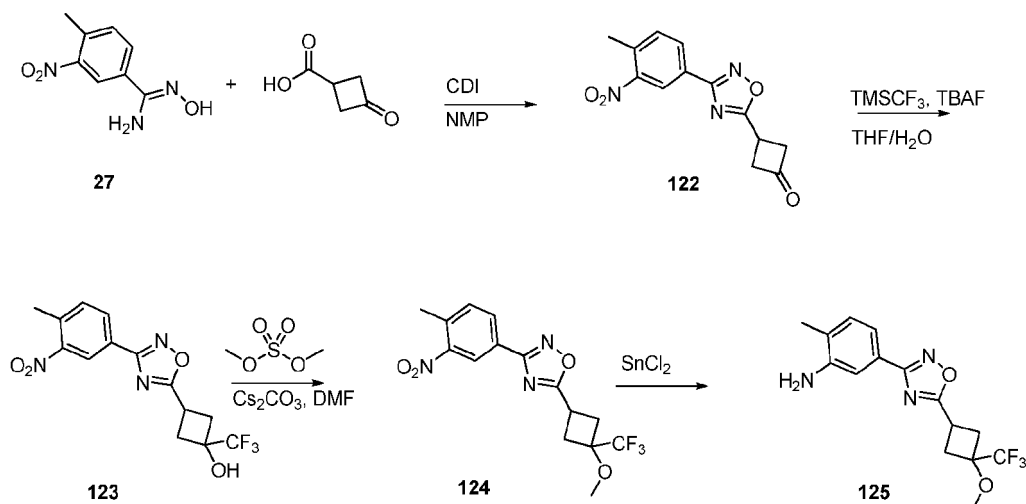
10

【0387】

5-(5-(3-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (125) の合成

【0388】

【化42】



20

30

【0389】

1-メチル-2-ピロリジノン (6 mL) 中の3-オキソシクロブタンカルボン酸 (595 mg、5.12 mmol) の攪拌溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (831 mg、5.12 mmol) を加えた。反応を5分間攪拌した。次に、N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロベンズイミドアミド (27) (500 mg、2.56 mmol) を加え、反応を15分間攪拌した。次に、反応をマイクロ波により130℃で10分間加熱した。粗生成物を酢酸エチル及び水に取った。有機物を2×水/ブライン混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、3-(3-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブタノン (122) を得た。MS m/z 274.07 (M+1)⁺.

40

【0390】

無水THF (2 mL) 中の3-(3-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブタノン (122) (250 mg、0.915 mmol) の攪拌溶液に、0℃でTMS-CF₃ (429 μ L、2.75 mmol) と、THF及び5%水中のTBAF (50 μ L) とを加えた。反応は、明赤色になり、攪拌を続けると更に濃くなった。反応を室温で10分間攪拌した。次に、反応を0℃に冷却し戻し、THF及び5%水中のTBAF (0.4 mL) をゆっくりと加え、反応を室温で25分間攪拌した。反応は濃紫色になった。溶媒を濃縮し、粗生成物3-(3-(4-メチル

50

【0395】

無水NMP（12 mL）中のtrans-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸（0.38 g、3.68 mmol）の攪拌溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（0.59 g、3.68 mmol）を加えた。反応を3分間攪拌した。N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロベンズイミドアミド（27）（0.72 g、3.68 mmol）を加え、反応を25分間攪拌し、次にマイクロ波により120℃で15分間加熱した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル及びヘキサンを使用するシリカゲルにより精製して、5-（2-フルオロシクロプロピル）-3-（4-メチル-3-ニトロフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール（129）を得た。MS m/z 264.1 (M+1)⁺。

10

【0396】

EtOH:H₂O（4:1）（3.3 mL）中の5-（2-フルオロシクロプロピル）-3-（4-メチル-3-ニトロフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール（129）（162 mg、0.62 mmol）の懸濁液に、亜鉛末（161 mg、2.46 mmol）及び塩化アンモニウム（132 mg、2.46 mmol）を加えた。反応混合物を85℃で24時間加熱し、次に熱いままセライトにより濾過し、酢酸エチルですすいだ。溶媒を濃縮して、5-（5-（2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（130）を得た。

20

【0397】

鏡像異性体の分離は、CO₂/メタノール（85:15）を30℃で使用する流速80 g/分の21.2×250 mmのLux-Cellulose-2カラムを使用して実施した。同じカラム及び溶媒混合物を使用する分析法は、2.80分で溶出するピーク1及び3.28分で溶出するピーク2を示した。ピーク1を異性体5-（5-（（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（131）と任意に指定し、ピーク2を異性体5-（5-（（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（132）と指定した。MS m/z 234.1 (M+1)⁺。

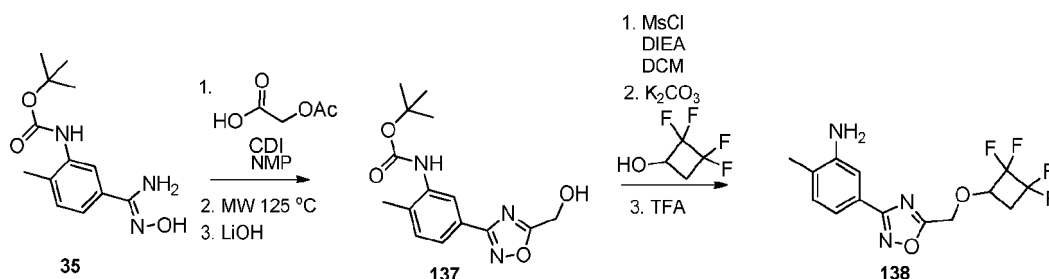
【0398】

2-メチル-5-（5-（（2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ）メチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）アニリン（138）の合成

30

【0399】

【化44】



40

【0400】

CDI（1.76 g、10.78 mmol）を、NMP（5 mL）中の2-アセトキシ酢酸（1.27 g、10.78 mmol）の攪拌した溶液に少量ずつ加えた。10分後、（Z）-tert-ブチル5-（N'-ヒドロキシカルバミドイル）-2-メチルフェニルカルバメート（35）（1.43 g、5.39 mmol）を一度に加え、室温で更に1時間攪拌した。次に溶液を、マイクロ波により125℃で15分間加熱した。溶液をEtOAcと水に分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残渣を得て、これをTHF/MeOH/H₂O（3:2:1、5 mL）に溶解し、続いて6 N LiOH（5.4 mL）を加えた。得られた混合物を10分間攪拌した。次に2 M Na

50

HCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え、溶液を EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルにより精製して、tert-ブチル (5- (5- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) カルバメート (137) を得た。MS m/z 306.0 (M+1)⁺。

【0401】

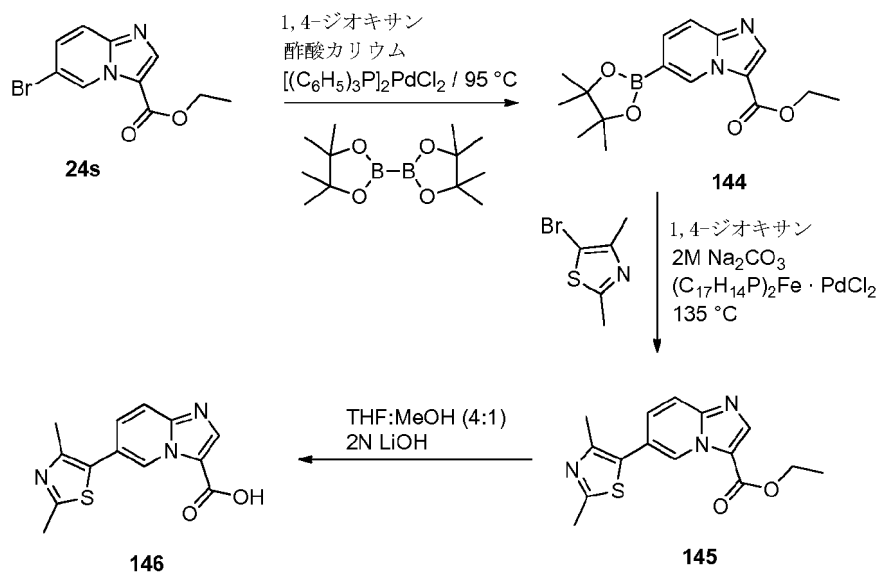
tert-ブチル (5- (5- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) カルバメート (137) (0.35 g、1.15 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、続いて DIEA (0.6 mL、3.45 mmol) 及び MsCl (197 mg、1.72 mmol) を加えた。反応を 10 分間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これを 2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブタノール (2 mL) に溶解し、続いて K₂CO₃ (476 mg、3.45 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 2 ~ 3 時間加熱した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この残渣に、TFA (1 mL) を加え、15 分間攪拌した。次に Na₂CO₃ 水溶液 (2 M、20 mL) を加え、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによる精製から、2-メチル-5- (5- ((2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アニリン (138) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.36 (bs, 2H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 14.4, 68.4 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 4H). MS m/z 332.0 (M+1)⁺。

【0402】

6- (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (146) の合成

【0403】

【化45】



【0404】

無水ジオキサン (8 mL) 中のエチル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (24s) (500 mg、1.86 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (472 mg、1.86 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (65 mg、0.093 mmol) 及び酢酸カリウム (456 mg、4.65 mmol) の混合物を、95 °C で 4 時間加熱した。反応は黒色になった。反応を冷却し

、セライトで濾過した。溶媒を濃縮した。油状物を EtOAc に取った。有機物を水／ブライン混合物、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 317 ($M+1$)⁺。

【0405】

無水ジオキサン（4 mL）中の 5-ブromo-2,4-ジメチルチアゾール（171 mg、0.89 mmol）、エチル 6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート（144）（250 mg、1.07 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（39 mg、0.05 mmol）及び 2 M 炭酸ナトリウムの溶液（300 μ L）の混合物を、マイクロ波により 135 °C で 25 分間加熱した。反応をセライトで濾過した。粗生成物を水及び酢酸エチルに取った。有機物を水／ブライン混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 302.09 ($M+1$)⁺。

【0406】

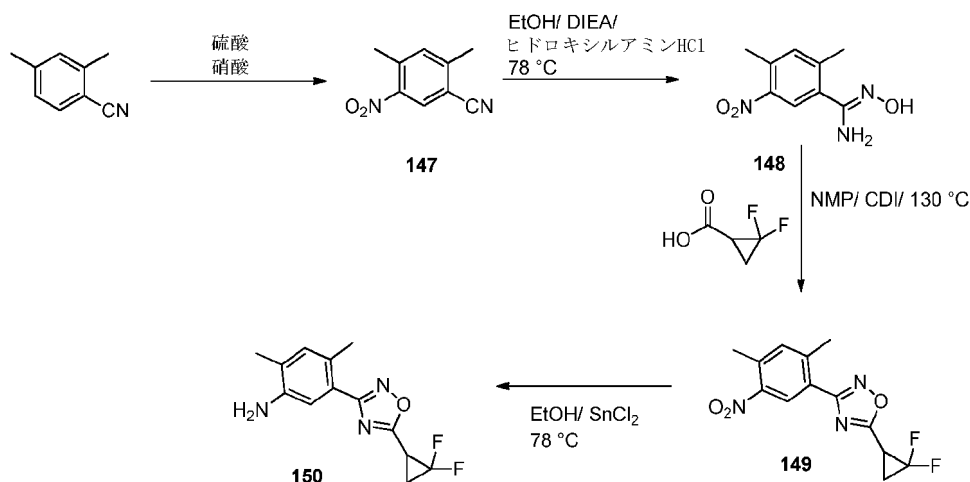
THF：MeOH（4：1、4 mL）中のエチル 6-（2,4-ジメチルチアゾール-5-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート（145）（190 mg、0.630 mmol）及び 2 N LiOH（1 mL）の混合物を、60 °C で 30 分間加熱した。反応を室温に冷却し、pH を 10% クエン酸により 4～5 に調整した。溶媒を部分的に低減し、得られた固体を真空濾過により収集して、6-（2,4-ジメチルチアゾール-5-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸（146）を得た。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS m/z 274.06 ($M+1$)⁺。

【0407】

5-（5-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2,4-ジメチルアニリン（150）の合成

【0408】

【化46】



【0409】

硫酸（12 mL）中の 2,4-ジメチルベンズニトリル（1 g、7.62 mmol）の攪拌溶液に、-10 °C で硝酸（325 μ L、7.62 mmol）を 10 分間かけて滴加した。反応を -10～0 °C で 10～15 分間攪拌した。反応を完了について TLC によりモニターした。反応を、氷を含有するフラスコに注いだ。得られた固体を真空濾過により収集し、過剰水で洗浄した。MS m/z 177.06 ($M+1$)⁺。

【0410】

エタノール（40 mL）中の 2,4-ジメチル-5-ニトロベンズニトリル（147）

(3.5 g、19.58 mmol)、ヒドロキシルアミン塩化水素(2 g、29.38 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.8 mL、39.17 mmol)の攪拌混合物を、78℃で2.5時間加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 210.08 (M+1)⁺。

【0411】

無水1-メチル-2-ピロリジノン(2 mL)中の2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸(100 mg、0.819 mmol)の攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(133 mg、0.819 mmol)を加えた。反応を5分間攪拌した。次に、反応を、N'-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-5-ニトロベンズイミド(148)(171 mg、0.819 mmol)を含有するフラスコに加え、反応を25分間攪拌した。次に、反応をマイクロ波により130℃で12分間加熱した。反応を酢酸エチル及び水に取った。有機物を水/ブライン混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 296.08 (M+1)⁺。

【0412】

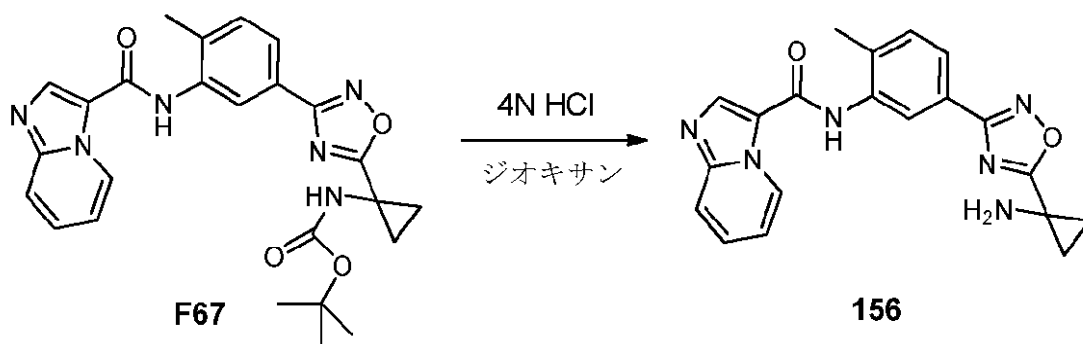
エタノール(10 mL)中の5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-3-(2,4-ジメチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(149)(190 mg、0.644 mmol)及び塩化スズ(II)二水和物(581 mg、2.57 mmol)の攪拌混合物を、78℃で2時間加熱した。反応を室温に冷却し、pHを重炭酸ナトリウムの飽和溶液により塩基性に調整した。得られた固体をセライトプラグで濾過し、過剰エタノールで洗浄した。溶媒を部分的に低減し、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS m/z 266.10 (M+1)⁺。

【0413】

N-(5-(5-(1-アミノシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(156)の合成

【0414】

【化47】



【0415】

バイアルに、1,4-ジオキサン(3 mL)中のtert-ブチル(1-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル)カルバメート(F67)(275 mg、0.6 mmol)及び4N HClを加えた。反応を30分間攪拌した。溶媒を濃縮し、高真空下に置いた。固体を水/アセトニトリルに取り、pHを炭酸アンモニウムの水溶液で中性に調整し、凍結乾燥して、N-(5-(5-(1-アミノシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(156)を得た。

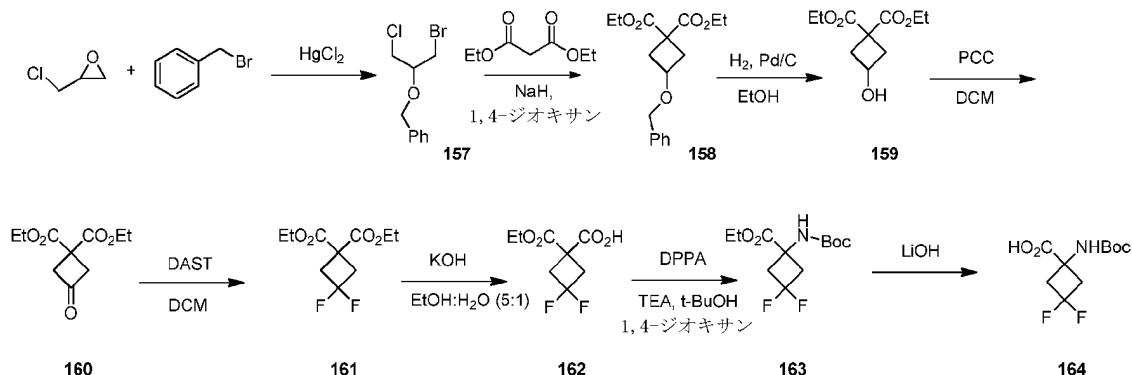
ル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (156) を得た。MS m/z 375.1 ($M+1$)⁺。

【0416】

1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (164) の合成

【0417】

【化48】



10

【0418】

臭化ベンジル (10 g、59 mmol) 及び (88 mg) の塩化水銀の混合した混合物に、エピクロロヒドリン (5.4 g、59 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で 12 時間加熱した。生成物の形成を TLC により確認した。粗生成物を、20% 酢酸エチル/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、((1-ブロモ-3-クロロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (157) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.4 - 7.36 (m, 5H), 4.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.39 - 3.85 (m, 1H), 3.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 2.4 Hz, 2H). MS m/z 263.10 ($M+1$)⁺。

【0419】

無水ジオキサン (33 mL) 中の水素化ナトリウム (920 mg、23 mmol、鉱油中 60%) の攪拌した懸濁液に、マロン酸ジエチル (3.5 mL、23 mmol) を 20 分間かけて滴加した。添加が完了した後、((1-ブロモ-3-クロロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (157) (6.1 g、23 mmol) を 20 分間かけて加えた。次に混合物を 24 時間加熱還流した。室温に冷却した後、ジオキサン (2 mL) 中の水素化ナトリウム (920 mg、23 mmol) を混合物に加え、更に 48 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で部分的に除去し、混合物を水 (50 mL) で処理した。混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル (25%) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1,1-ジカルボキシレート (158) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 4.4 (s, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 5H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 6H). MS m/z 307.2 ($M+1$)⁺。

【0420】

EtOH (18 mL) 中のジエチル 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1,1-ジカルボキシレート (158) (1.43 g、4.7 mmol) の溶液に、10% パラジウム担持炭 (143 mg) を加え、混合物を H₂ バルーンにより室温で 12 時間水素化した。触媒を、セライトを使用する濾過により除去し、酢酸エチル及び EtOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチルを溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 3-ヒドロキシシクロブタン-1,1-ジカルボキシレート (159) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 4.4 - 4.32 (m, 1

20

30

40

50

H), 4.21 (qd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 4H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS m/z 217.1 ($M+1$)⁺.

【0421】

DCM (7 mL) 中のジエチル 3-ヒドロキシシクロブタン-1, 1-ジカルボキシレート (159) (649 mg, 3 mmol) の溶液に、PCC (1.37 g, 6.3 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。生成物をシリカゲルプラグで濾過し、残渣を、ヘキサン/酢酸エチルを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、ジエチル 3-オキシシクロブタン-1, 1-ジカルボキシレート (160) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.63 (s, 4H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS m/z 215.1 ($M+1$)⁺.

10

【0422】

無水 DCM (53 mL) 中のジエチル 3-オキシシクロブタン-1, 1-ジカルボキシレート (160) (4.8 g, 22 mmol) の冷却した溶液に、DAST の溶液 (6.6 mL, 50.2 mmol) を滴加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。溶液を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、25% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 3, 3-ジフルオロシクロブタン-1, 1-ジカルボキシレート (161) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.04 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS m/z 237.1 ($M+1$)⁺.

20

【0423】

ジエチル 3, 3-ジフルオロシクロブタン-1, 1-ジカルボキシレート (161) (2.8 g, 12 mmol) を、氷冷エタノール性水酸化カリウム溶液 (0.5 M, 11 mL) 及び水 (2.2 mL) に溶解した。混合物を室温で一晩攪拌した。追加の 0.5 当量を溶液に室温に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、大部分の EtOH を減圧下で除去した。混合物を 2 M HCl により酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、1-(エトキシカルボニル)-3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (162) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 1.34 - 1.27 (m, 3H). MS m/z 209.2 ($M+1$)⁺.

30

【0424】

無水ジオキサン (18 mL) 中の 1-(エトキシカルボニル)-3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (162) (1 g, 4.8 mmol) の溶液に、tert-ブタノール (0.4 mL, 4.3 mmol)、DPPA (1.03 mL, 4.8 mmol) 及び TEA (0.7 mL, 4.9 mmol) を加え、混合物を一晩還流した。酢酸エチルを加え、有機層を 5% クエン酸及び飽和炭酸水素ナトリウムで 2 回洗浄した。溶液を乾燥し、減圧下で蒸発させた。生成物を、ヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、エチル 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボキシレート (163) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H). MS m/z 280.1 ($M+1$)⁺.

40

【0425】

THF : MeOH : H₂O (3 : 2 : 1, 2 mL) 中のエチル 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボキシレート (163) (282 mg, 1.01 mmol) の攪拌溶液に、3 N LiOH (1 mL) を加え、室温で攪拌した。pH を重炭酸ナトリウム-水和物により 4~5 に調整し、濃縮した。粗生成物 (164) を更に精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 252.1 ($M+1$)⁺.

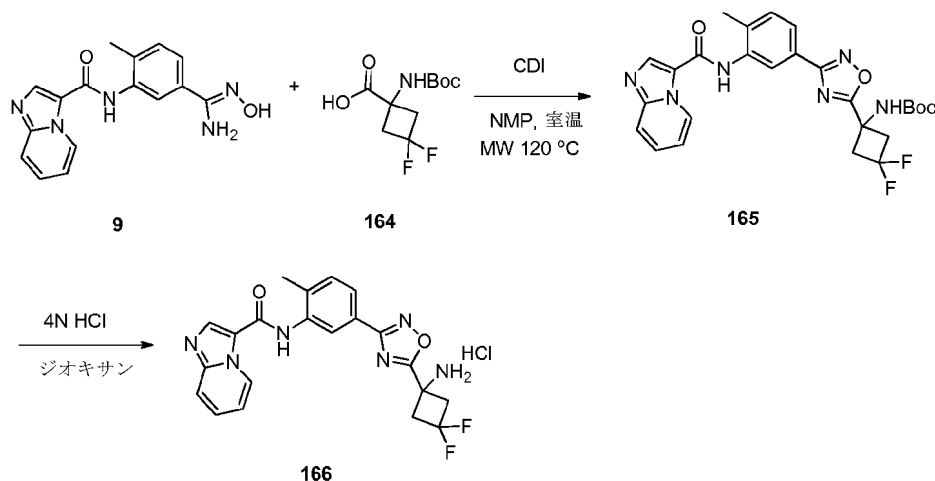
【0426】

50

N-（5-（5-（1-アミノ-3，3-ジフルオロシクロブチル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（166）の合成

【 0 4 2 7 】

【化 4 9】



【 0 4 2 8 】

無水NMP（1.3 mL）中の1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸（164）（45 mg、0.18 mmol）の攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（29 mg、0.18 mmol）を加えた。反応を3分間攪拌した。N-（5-（N'-ヒドロキシカルバミイミドイル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（9）（69 mg、0.22 mmol）を加え、反応を25分間攪拌した。次に、反応を120℃で15分間加熱した。粗生成物を酢酸エチル及び水に取った。有機物を2×水／ブライン混合物で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物を、60%酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、tert-ブチル（3,3-ジフルオロ-1-（3-（3-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）シクロブチル）カルバメート（165）を得た。MS m/z 525.2（M+1）⁺

【 0 4 2 9 】

フラスコに、1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の *tert*-ブチル (3, 3-ジフルオロ-1-(3-(3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) シクロブチル) カルバメート (165) (169 mg, 0.3 mmol) 及び 4 N HCl を加えた。反応を 30 分間攪拌した。溶媒を濃縮し、高真空に置いて、N-(5-(5-(1-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (166) を得た。MS m/z 425.2 ($M+1$)⁺。

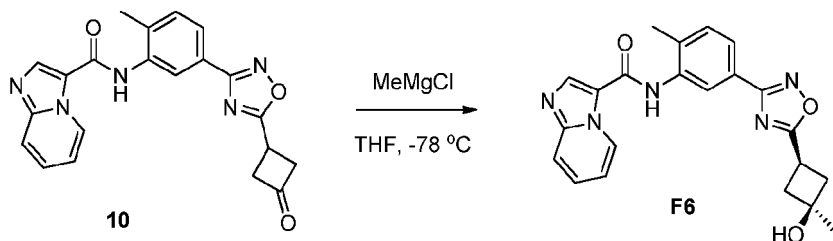
【 0 4 3 0 】

最終化合物の合成

N- (5- (5- (1 s, 3 s) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F6) の合成

【 0 4 3 1 】

【化50】



【0432】

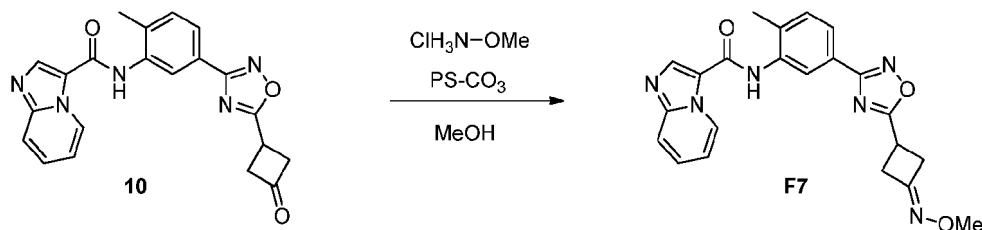
THF (5 mL) 中のケトン N-(2-メチル-5-(5-(3-オキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (10) (0.3 g、0.77 mmol) を、THF (20 mL) 中の MeMgCl (1.3 mL、3.9 mmol、THF 中 3 M) の攪拌した溶液に -78 °C で加えた。添加した後、得られた溶液を 0 °C に温め、飽和 NH₄Cl で停止させた。混合物を EtOAc で分け、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。蒸発させた後、残渣を、ジクロロメタン中 10% MeOH を使用するシリカゲルにより精製して、N-(5-(5-(3-(メトキシイミノ)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F6) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). MS m/z 404.1 (M+1)⁺.

【0433】

N-(5-(5-(3-(メトキシイミノ)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F7) の合成

【0434】

【化51】



【0435】

NH₃OMeCl (60 mg、0.67 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の N-(2-メチル-5-(5-(3-オキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (10) (0.13 g、0.33 mmol) 及びポリマー支持炭酸塩 (0.5 g) の攪拌した懸濁液に一度に加えた。室温で3時間後、混合物を濾過し、濃縮した。残渣をイソプロパノールに溶解し、N-(5-(5-(3-(メトキシイミノ)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F7) を、Et₂O の添加により沈殿させた。¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 - 3.30 (m, 4H), 2.86 (s, 3H). MS m/z 417.1 (M+1)⁺.

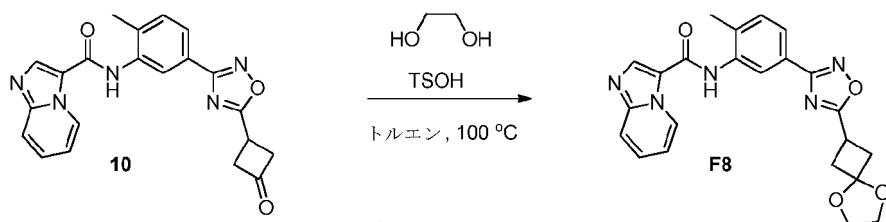
。

【0436】

N-（5-（5-（5，8-ジオキサスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F8）の合成

【0437】

【化52】



10

【0438】

エチレングリコール（10 mg）、TsOH（5 mg）及びN-（2-メチル-5-（5-（3-オキシシクロブチル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）フェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（10）（50 mg）をトルエン（3 mL）中で合わせ、100 °Cで5時間加熱した。反応を濾過し、分取逆相HPLCにより精製して、N-（5-（5-（5，8-ジオキサスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F8）を得た。¹H NMR（400MHz，d₄-MeOH）δ 9.53（d，J = 7.2 Hz，1H），8.50（s，1H），8.13 - 8.12（m，1H），7.90（dd，J = 8.2，2.0 Hz，1H），7.75（d，J = 9.6 Hz，1H），7.60 - 7.55（m，1H），7.48（d，J = 8.0 Hz，1H），7.18（ddd，J = 7.2，7.2，1.2 Hz，1H），4.45 - 4.43（m，1H），3.98 - 3.81（m，4H），3.32 - 3.31（m，4H），2.43（s，3H）。MS m/z 432.1（M+1）⁺

20

。

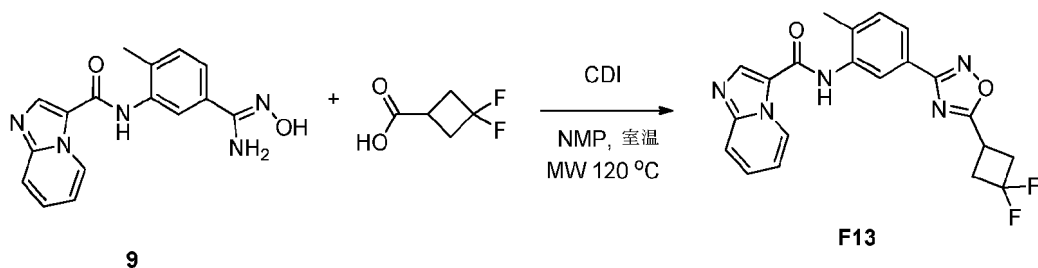
【0439】

N-（5-（5-（3-フルオロシクロブチル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F13）の合成

30

【0440】

【化53】



40

【0441】

無水NMP（6 mL）中の3，3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸（264 mg、1.94 mmol）の攪拌溶液に、1，1'-カルボニルジイミダゾール（315 mg、1.94 mmol）を加えた。反応を5分間攪拌した。5-（N'-ヒドロキシカルバミイミドイル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（9）（500 mg、1.62 mmol）を加え、反応を25分間攪拌し、次にマイクロ波により120 °Cで12分間加熱した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、N-（5-（5-（3-フルオロシクロブチル）-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-カルボ

50

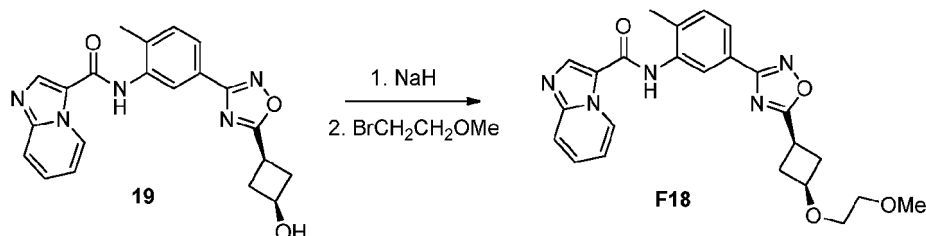
キサミド (F 1 3) を得た。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.53 - 9.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 410.3 ($M+1$) $^+$.

【0442】

N-(5-(5-(1s, 3s)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F 1 8) の合成

【0443】

【化54】



【0444】

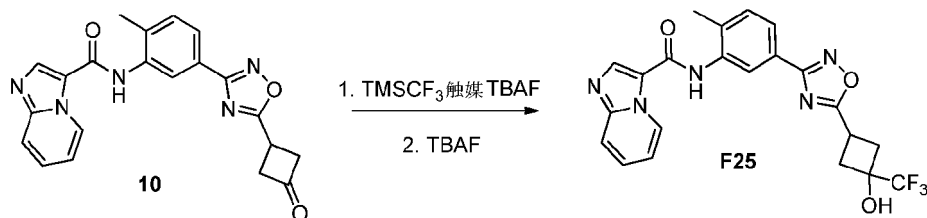
NaH (26 mg, 0.64 mmol) を、上記のアルコール (19) (0.1 g, 0.25 mmol) の攪拌した溶液に一度に加えた。室温で1時間後、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.27 mmol) を滴加し、得られた溶液を50℃で2時間加熱した。反応をMeOHで停止させ、逆相HPLCにより精製して、N-(5-(5-(1s, 3s)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F 1 8) を得た。 ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). MS m/z 448.1 ($M+1$) $^+$.

【0445】

N-(5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F 2 5) の合成

【0446】

【化55】



【0447】

無水THF (2.5 mL) 中のN-(2-メチル-5-(5-(3-オキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (10) (150 mg, 0.387 mmol) の攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメチルトリメチルシラン (121 μL , 0.774 mmol) 及びTBAF (THF及び5%水中100 μL) を加えた。反応を室温で3時間攪拌した。次に、TBAF (THF及び5%水中0.5 mL) を加え、反応を1時間攪拌した。溶媒を

10

20

30

40

50

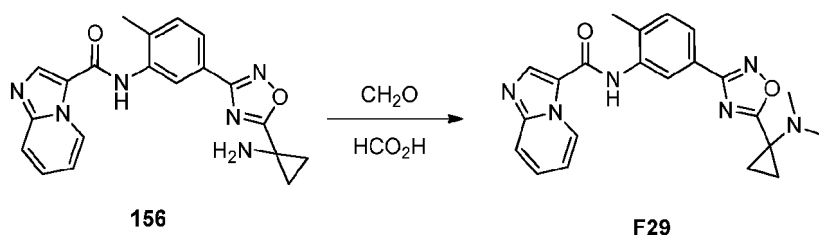
濃縮し、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機相を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F25)を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.47 - 9.45 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 458.41 (M+1)⁺.

【0448】

N-(5-(5-(1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F29)の合成

【0449】

【化56】



【0450】

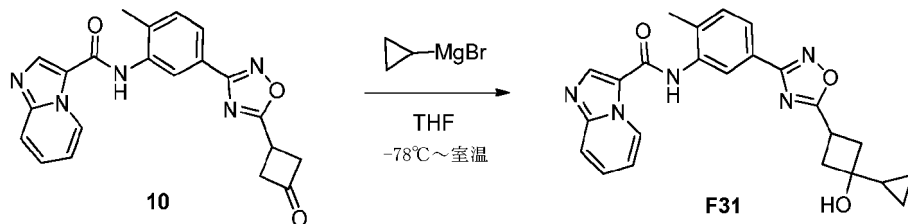
N-(5-(5-(1-アミノシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(156)(0.02 mmol)及びCH₂O(30重量%水溶液、0.2 mL)の攪拌溶液に、HCO₂H(40重量%水溶液、0.2 mL)を加えた。反応混合物を1時間加熱還流した。溶媒を除去し、粗物質を分取HPLCにより精製して、N-(2-メチル-5-(5-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F29)を得た。MS m/z 403.2 (M+1)⁺.

【0451】

N-(5-(5-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F31)の合成

【0452】

【化57】



【0453】

無水THF(10 mL)中のN-(2-メチル-5-(5-(3-オキソシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(10)(250 mg, 0.645 mmol)の攪拌溶液に、-78°Cでアルゴン下においてシクロプロピルマグネシウムブロミド(2.6 mL, 1.3 mmol)を加えた。反応を室温で30分間攪拌し、1N HClにより0°Cで停止さ

10

20

30

40

50

せた。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-(5-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F31) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.47 - 9.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.19 - 1.14 (m, 1H), 0.34 - 0.26 (m, 2H), 0.22 - 0.11 (m, 1H). MS m/z 430.47 (M+1)⁺。

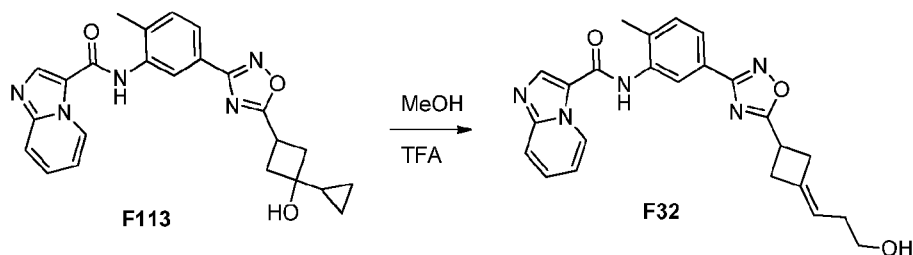
10

【0454】

N-(5-(5-(3-(3-ヒドロキシプロピリデン)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F32) の合成

【0455】

【化58】



20

【0456】

トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の N-(5-(5-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F113) (130 mg, 0.303 mmol) の攪拌溶液を、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、高真空中で乾燥した。粗生成物を MeOH (1 mL) 及び重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (0.2 mL) に取った。反応混合物を 15 分間攪拌した。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して、所望の生成物 N-(5-(5-(3-(3-ヒドロキシプロピリデン)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F32) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.48 - 9.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H). MS m/z 430.47 (M+1)⁺。

30

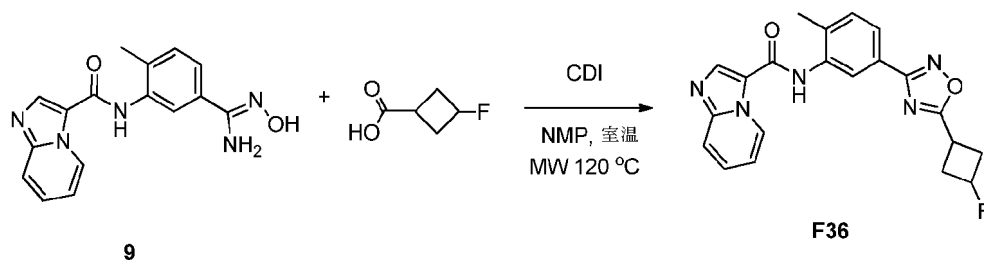
40

【0457】

N-(5-(5-(3-フルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F36) の合成

【0458】

【化 5 9】



【0 4 5 9】

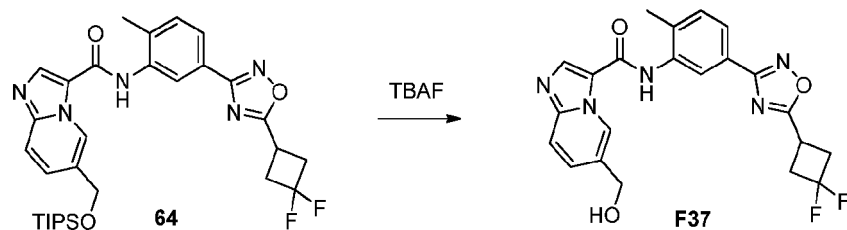
無水NMP（1.5 mL）中の3-フルオロシクロブタンカルボン酸（76 mg、0.647 mmol）の攪拌溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（105 mg、0.647 mmol）を加えた。反応を5分間攪拌した。5-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)-2-メチルフェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（9）（100 mg、0.323 mmol）を加え、反応を25分間攪拌し、次にマイクロ波により120 °Cで10分間加熱した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3-フルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F36）を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.53 - 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 392.14 (M+1)⁺.

【0 4 6 0】

N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F37）の合成

【0 4 6 1】

【化 6 0】



【0 4 6 2】

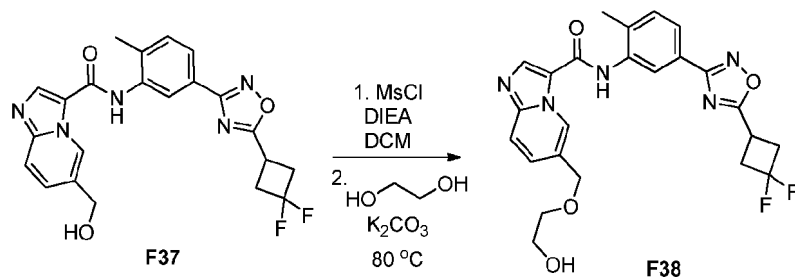
THF（5 mL）中のN-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(（トリイソプロピルシリル）オキシ）メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（64）（230 mg、0.39 mmol）の溶液に、TBAF（THF中1 M、0.43 mL）を加え、得られた混合物を1時間攪拌した。THFを除去し、残渣を、水（10 mL）、MeOH（5 mL）及びEtOAc（5 mL）の混合物に加えた。有機溶媒をゆっくりと除去して、沈殿物を得て、これを濾過し、乾燥して、N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F37）を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.39 (m, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.41 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H). MS m/z 440.1 (M+1)⁺.

【0463】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F38)の合成

【0464】

【化61】



10

【0465】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F37)(0.125 mg、0.285 mmol)をDCM(1 mL)及びDIEA(0.854 mmol)に溶解した。MsCl(0.57 mmol)を滴加した。室温で15分後、溶媒を除去した。MeOH(5 mL)及び水(10 mL)を残渣に加えた。超音波処理した後、大部分のMeOHが混合物から除去された。固体生成物を濾過し、真空下で乾燥して、粗メシレートを得て、これを精製することなく次の工程に使用した。MS m/z 518.0 (M+1)⁺。エタン-1,2-ジオール(0.5 mL)中の(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチルメタンスルホネート(10.4 mg、0.02 mmol)及びK₂CO₃(8.3 mg、0.06 mmol)の混合物を、80 °Cで20分間加熱した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F38)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.73-3.61 (m, 3H), 3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (s, 1H). MS m/z 484.2 (M+1)⁺。

20

30

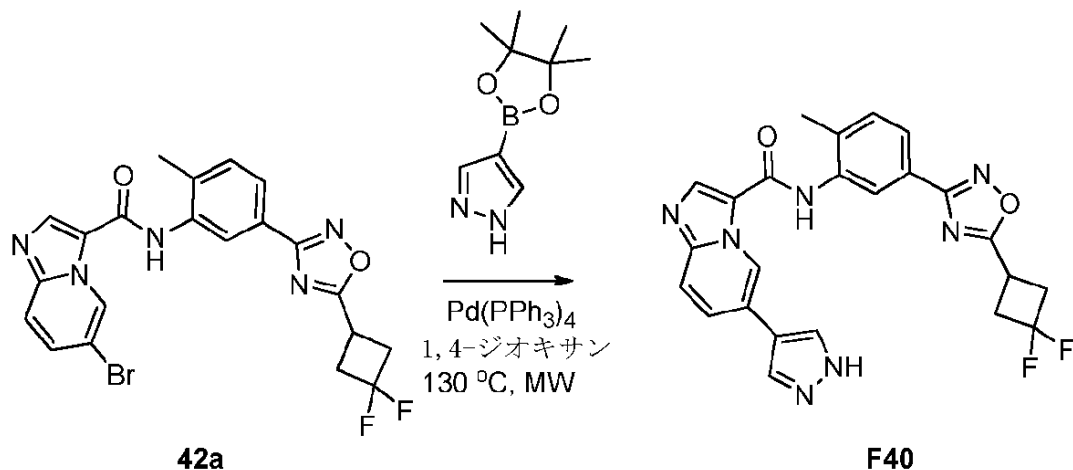
【0466】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F40)の合成

【0467】

40

【化 6 2】



10

【0 4 6 8】

6-ブロモ-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (42a) (98.0 mg、0.2 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (60.0 mg、0.3 mmol)、 K_3PO_4 (42.0 mg、0.2 mmol) 及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (46.2 mg、0.04 mmol) を、攪拌バーを備えたフラスコに加えた。フラスコを排気し、窒素を数回戻し充填した。1,4-ジオキサン (1 mL) 及び反応をマイクロ波反応器により 130 °C で 20 分間加熱した。反応を濾過し、分取 HPLC により精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F40) を得た。MS m/z 476.1 ($\text{M}+1$)⁺。

20

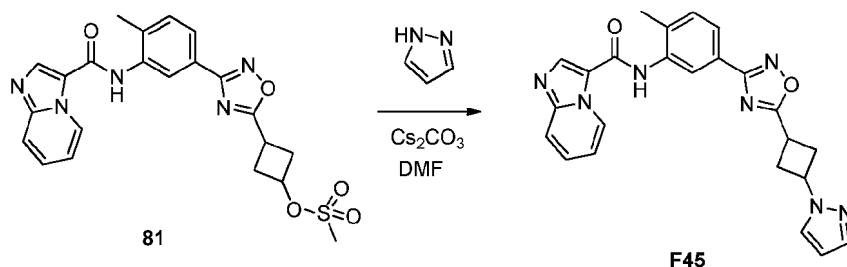
【0 4 6 9】

N-(5-(5-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F45) の合成

30

【0 4 7 0】

【化 6 3】



40

【0 4 7 1】

無水 DMF (1 mL) 中の 3-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチルメタンスルホネート (81) (25 mg、0.0535 mmol)、1H-ピラゾール (7 mg、0.0802 mmol) 及び炭酸セシウム (26 mg、0.107 mmol) の攪拌混合物を、60 °C で 1 時間加熱した。次に、反応を室温に冷却し、濾過した。粗生成物を逆相分取 HPLC により精製して、N-(5-(5-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2

50

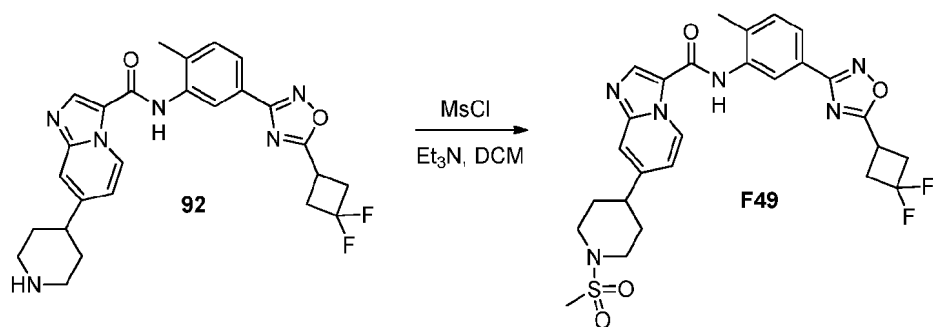
ーメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F45) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 - 9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 3H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 4), 2.37 (s, 3H). MS m/z 440. 18 (M+1)⁺.

【0472】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F49) の合成

【0473】

【化64】



【0474】

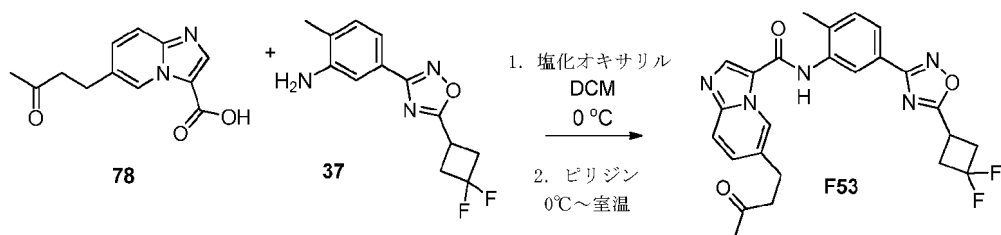
ジクロロメタン (1 mL) 中の N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (92) (15.6 mg, 0.032 mmol) 及び Et₃N (0.013 mL, 0.095 mmol) の溶液を、メタンスルホニルクロリド (0.0074 mL, 0.095 mmol) に加え、室温で1時間攪拌した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F49) を得た。MS (m/z) 571. 1 (M+1)⁺.

【0475】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(3-オキソブチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F53) の合成

【0476】

【化65】



【0477】

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の 6-(3-オキソブチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (78) (150 mg, 0.646 mmol) の攪拌懸濁液に、0°Cでアルゴン下に塩化オキサリル (60 μL, 0.710 mmol) を滴加した。次に1滴の無水N,N-ジメチルホルムアミドを加え、反応混合物を室温で45分間攪拌し

た。溶媒を濃縮した。無水ピリジン（3 mL）中の酸塩化物及び5-（5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（37）（86 mg、0.323 mmol）の攪拌混合物を、室温で3時間攪拌した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、N-（5-（5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（3-オキソブチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F53）を得た。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ 10.19 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 4H), 2.89 - 2.86 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS m/z 480.18 (M+1)⁺。

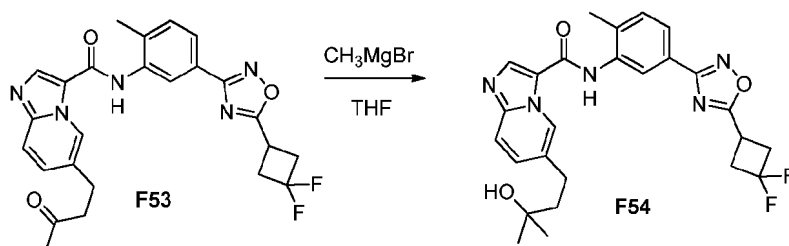
10

【0478】

N-（5-（5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F54）の合成

【0479】

【化66】



20

【0480】

無水THF（2 mL）中のN-（5-（5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（3-オキソブチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F53）（40 mg、0.083 mmol）の攪拌溶液に、-78℃でアルゴン流下においてメチルマグネシウムブロミド（83 μL、0.25 mmol）を加えた。反応を室温で30分間攪拌した。反応を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl（2 mL）で停止させた。粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N-（5-（5-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F54）を得た。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ 10.18 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 4H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). MS m/z 496.21 (M+1)⁺。

30

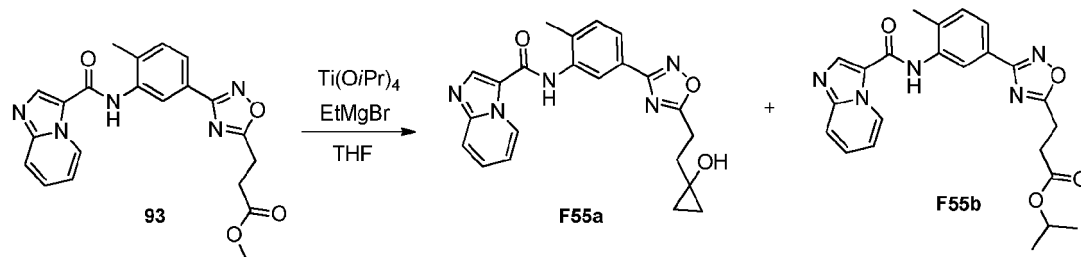
40

【0481】

N-（5-（5-（2-（1-ヒドロキシシクロプロピル）エチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F55a）の合成

【0482】

【化 6 7】



【0 4 8 3】

無水THF中のメチル3-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノエート(93)(100mg、0.25mmol)の攪拌溶液に、-15℃でアルゴン下にエチルマグネシウムブロミド(247L、0.74mmol)の溶液を滴加した。反応を室温で16時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl で停止させた。粗生成物を酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F55a)及びイソプロピル3-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノエート(F55b)の両方を得た。

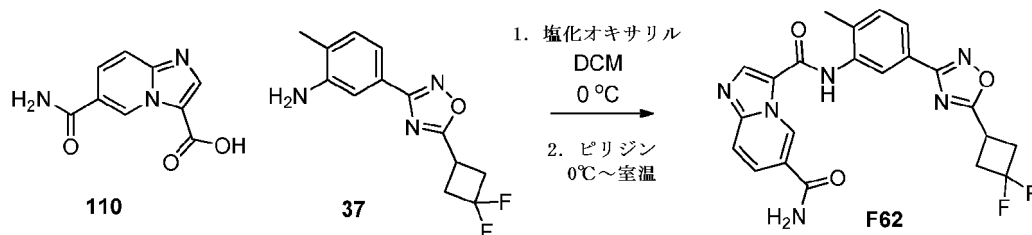
^1H NMR: (F55a) (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.0 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS m/z 404.2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H NMR: (F55b) (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). MS m/z 434.2 ($\text{M}+1$)⁺.

【0 4 8 4】

N3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジカルボキサミド(F62)の合成

【0 4 8 5】

【化 6 8】



【0 4 8 6】

無水ジクロロメタン(2mL)中の6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(110)(50mg、0.172mmol)の攪拌懸濁液に、0℃でアルゴン下に塩化オキサリル(16uL、0.189mmol)を滴加した。次に1滴の無水N,N-ジメチルホルムアミドを加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。溶媒を

濃縮した。無水ピリジン（2 mL）中の酸塩化物及びメチル5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（37）（23 mg、0.0861 mmol）の攪拌混合物を、室温で20分間攪拌した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N3-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジカルボキサミド（F62）を得た。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ 10.18 (s, 1H), 9.99 - 9.98 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 452.14 (M+1)⁺。

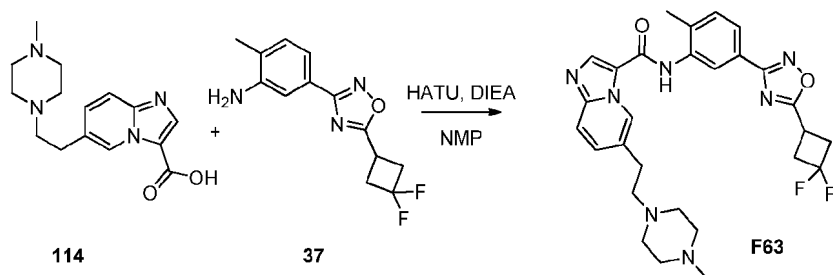
10

【0487】

N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F63）の合成

【0488】

【化69】



20

【0489】

無水NMP（1 mL）中のエチル6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート（114）（25 mg、0.087 mmol）の攪拌溶液に、HATU（26 mg、0.104 mmol）及びDIEA（23 μL、0.130 mmol）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した。次に、5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（37）（23 mg、0.087 mmol）を加え、反応を2日間攪拌した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F63）を得た。MS m/z 453.14 (M+1)⁺。

30

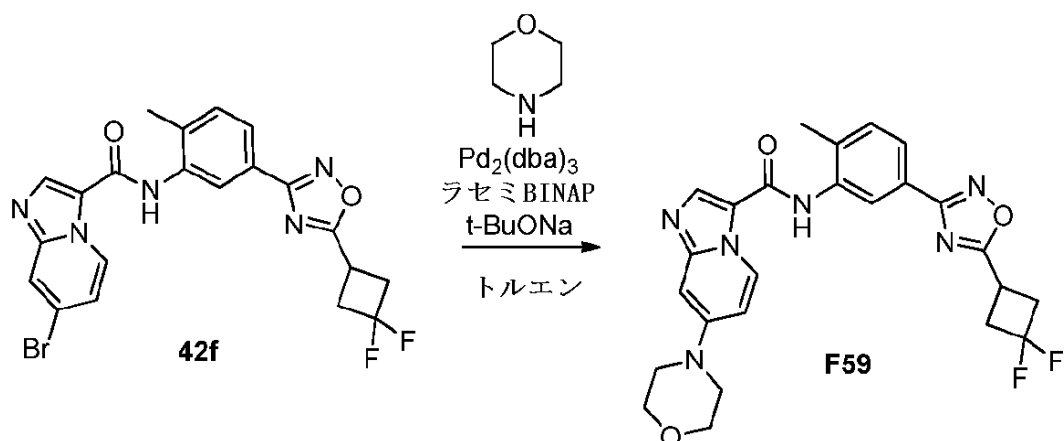
【0490】

N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F59）の合成

40

【0491】

【化 7 0】



10

【0492】

トルエン (3 mL) 中の 7-ブロモ-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (42f) (50.0 mg、0.10 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg、0.01 mmol)、ラセミBINAP (18.7 mg、0.03 mmol)、 NaOt-Bu (14.4 mg、0.15 mmol) 及びモルホリン (17.4 mg、0.2 mmol) の混合物を、110℃で一晩加熱した。完了すると、反応混合物を希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをHPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F59) を得た。MS m/z 495.1 ($M+1$)⁺。

20

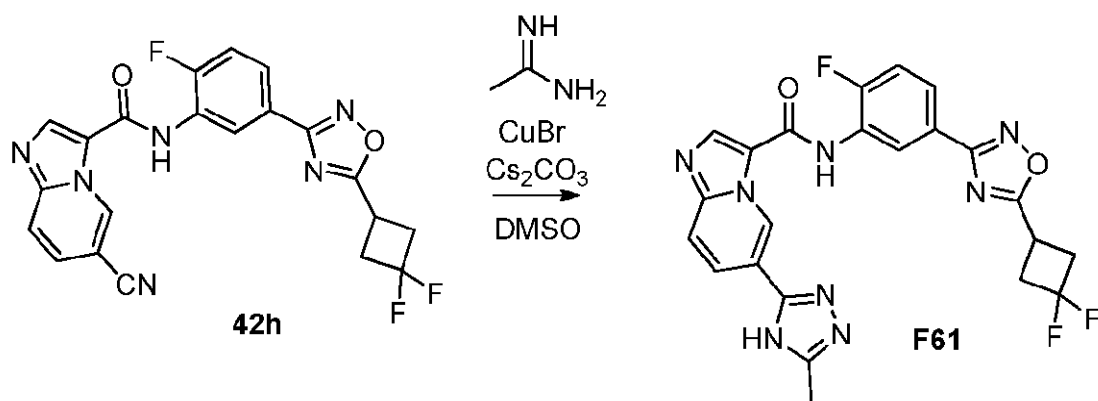
【0493】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F61) の合成

30

【0494】

【化 7 1】



40

【0495】

DMSO (1 mL) 中の 6-シアノ-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (42h) (15.0 mg、0.034 mmol)、CuBr (9.2 mg、0.007 mmol)、 Cs_2CO_3 (39 mg、0.12 mmol) 及びアセトイミドアミド塩酸塩 (6.6 mg、0.07 mmol) の混

50

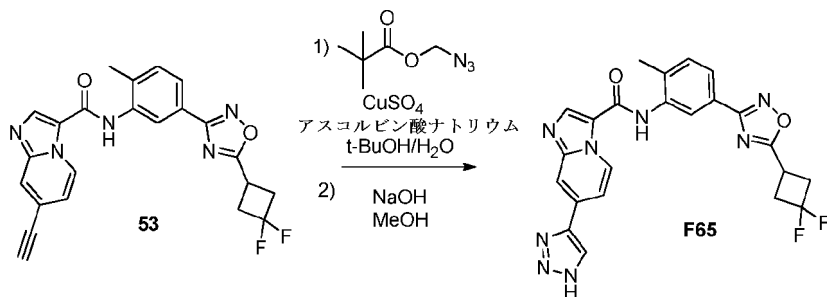
合物を、120℃で一晩加熱した。反応混合物をHPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F61)を得た。MS m/z 495.1 ($M+1$)⁺。

【0496】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F65)の合成

【0497】

【化72】



【0498】

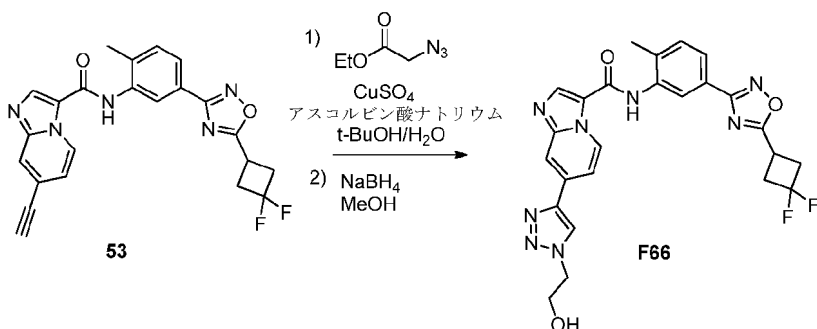
t-BuOH/H₂O (1 mL、2:1) 中の N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(53) (10 mg、0.023 mmol)、アジドメチルピバレート (3.64 mg、0.023 mmol)、CuSO₄ (2 μL の 0.5 M 水溶液、0.001 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (1.4 mg、0.007 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。次に反応混合物を希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これを MeOH (1 mL) に溶解した。NaOH 水溶液 (0.6 mL、1 N) を加え、反応混合物を 30 分間撹拌した。上記の混合物を HPLC により精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F65)を得た。MS m/z 477.1 ($M+1$)⁺。

【0499】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F66)の合成

【0500】

【化73】



【0501】

t BuOH/H₂O (1 mL、2 : 1) 中のN-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(53)(20 mg、0.046 mmol)、エチル2-アジドアセテート(5.9 mg、0.046 mmol)、CuSO₄(4 μLの0.5 M水溶液、0.002 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム(2.8 mg、0.014 mmol)の混合物を、室温で一晩撹拌した。次に反応混合物を希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをMeOH(2 mL)に溶解した。NaBH₄(17 mg、0.46 mmol)を加え、反応混合物を30分間撹拌した。上記の混合物をHPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F66)を得た。¹H NMR(400MHz, d₄-MeOH) δ 9.70 (m, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). MS m/z 521.1 (M+1)⁺.

10

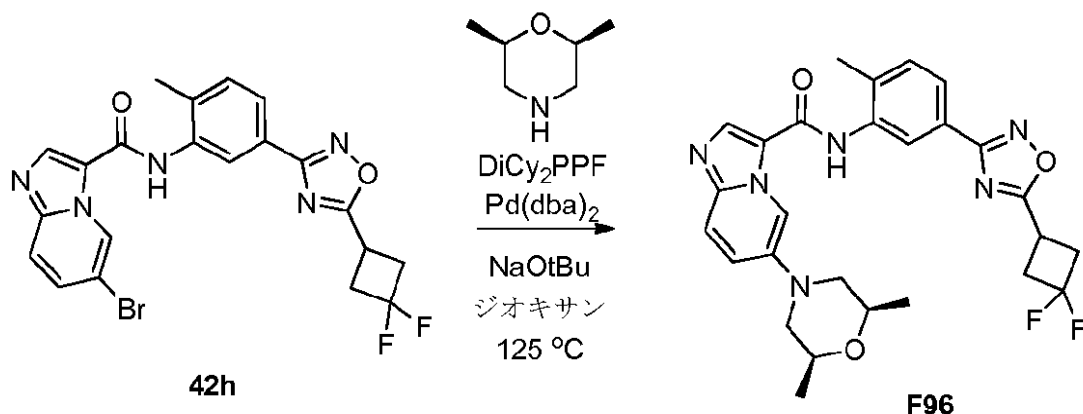
【0502】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F96)の合成

20

【0503】

【化74】



30

【0504】

無水ジオキサン(1 mL)中の6-ブロモ-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(42h)(25 mg、0.051 mmol)、cis-2,6-ジメチルモルホリン(9 mg、0.077 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(4 mg、0.01 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2 mg、0.003 mmol) 及びナトリウムt-ブトキシド(10 mg、0.102 mmol)の混合物を、マイクロ波により125 °Cで25分間加熱した。反応を室温に冷却し、セライトプラグで濾過した。溶媒を濃縮し、粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F96)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.50 (d

40

50

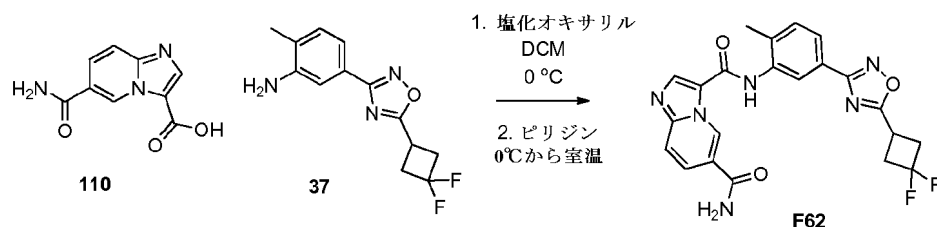
, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 -3.86 (m, 1H), 3.76 -3.71 (m, 2H), 3.54 -3.51 (m, 2H), 3.23 -3.03 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 -2.25 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). MS m/z 522.22 (M+1)⁺.

【0505】

N3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジカルボキサミド (F62) の合成

【0506】

【化75】



10

【0507】

無水ジクロロメタン (2 mL) 中の6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (110) (50 mg, 0.172 mmol) の攪拌懸濁液に、0°Cでアルゴン下に塩化オキサリル (16 μ L, 0.189 mmol) を滴加した。次に1滴の無水N,N-ジメチルホルムアミドを加え、反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。溶媒を濃縮した。無水ピリジン (2 mL) 中の酸塩化物及びメチル5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (37) (23 mg, 0.0861 mmol) の攪拌混合物を、室温で20分間攪拌した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジカルボキサミド (F62) を得た。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.99 - 9.98 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 452.14 (M+1)⁺.

20

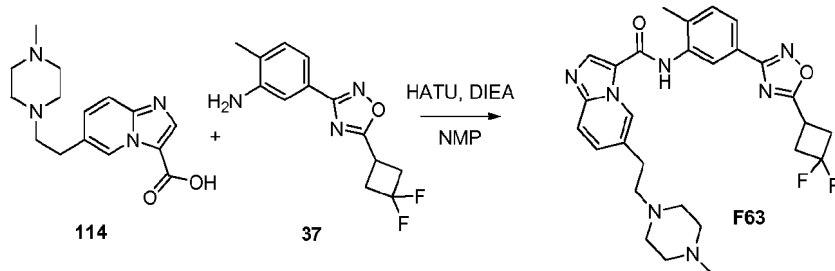
30

【0508】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F63) の合成

【0509】

【化76】



40

【0510】

無水NMP (1 mL) 中のエチル6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (114) (25 mg, 0.087 mmol) の攪拌溶液に、HATU (26 mg, 0.104 mmol) 及びDIEA (23 μ L, 0.130 mmol) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した

50

。次に、5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（37）（23 mg、0.087 mmol）を加え、反応を2日間撹拌した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）-6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F63）を得た。MS m/z 536.3 ($M+1$)⁺。

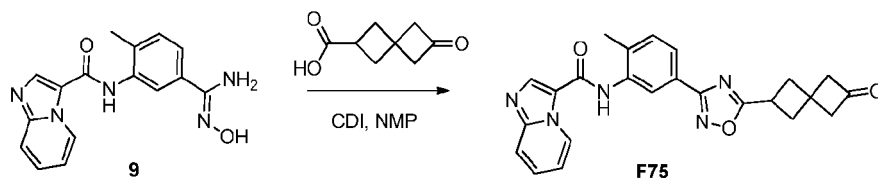
【0511】

N-（2-メチル-5-（5-（6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F75）の合成

10

【0512】

【化77】



【0513】

20

無水NMP（1 mL）中の6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸（50 mg、0.32 mmol）の撹拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（52.3 mg、0.32 mmol）を加えた。反応を3分間撹拌した。N-（5-（N'-ヒドロキシカルバムイミドイル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（9）（100 mg、0.32 mmol）を加え、反応を25分間撹拌した。次に、反応を120℃で15分間加熱した。粗反応を逆相分取HPLCにより精製して、N-（2-メチル-5-（5-（6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F75）を得た。MS m/z 428.2 ($M+1$)⁺。

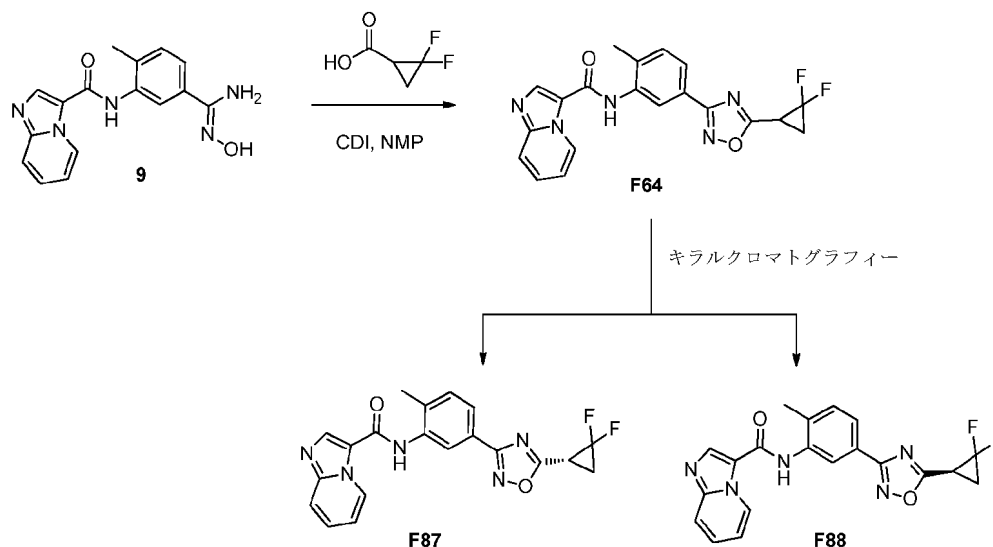
30

【0514】

N-（5-（5-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F87及びF88）の合成

【0515】

【化 7 8】



10

【0 5 1 6】

無水NMP（7 mL）中の2, 2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸（325 mg、2.66 mmol）の攪拌溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（432 mg、2.66 mmol）を加えた。反応を3分間攪拌した。N-（5-（N'-ヒドロキシカルバミドイル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（9）（825 mg、2.66 mmol）を加え、反応を25分間攪拌した。次に、反応を120℃で15分間加熱した。粗生成物を、ジクロロメタン中10% MeOHを使用するシリカゲルにより精製して、N-（5-（5-（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F64）を得た。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ 9.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.87 (dd, J = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H). MS m/z 396.1 (M+1)⁺.

20

30

【0 5 1 7】

鏡像異性体の分離は、ヘキサン：EtOH：MeOH（60：20：20）を使用する流速20 mL/分の20×250 mmのChiral Pak IAカラムを使用して実施した。同じカラム及び溶媒混合物を使用する分析法は、9.19分で溶出するピーク1及び13.34分で溶出するピーク2を示した。ピーク1をR異性体（F87）と任意に指定し、ピーク2をS異性体（F88）と指定した。¹H NMR: F87 (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6, 11.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H). MS m/z 396.1 (M+1)⁺. ¹H NMR: F88 (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H). MS m/z 396.1 (M+1)⁺.

40

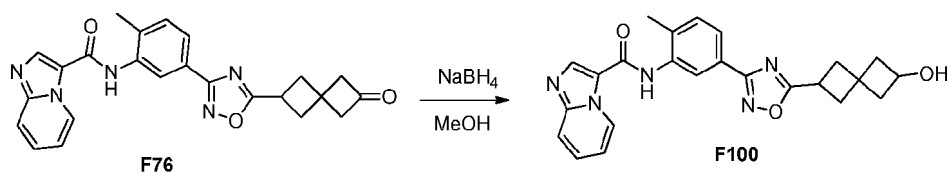
【0 5 1 8】

N-（5-（5-（6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（F100）の合成

50

【0519】

【化79】



【0520】

無水メタノール（1 mL）中のN-（2-メチル-5-（5-（6-オキソスピロ〔3・3〕ヘプタン-2-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）フェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F76）（100 mg、0.23 mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（10.6 mg、0.28 mmol）を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応を水で停止させ、溶媒を濃縮した。ジクロロメタン中10% MeOHを使用するシリカゲルによる精製によって、N-（5-（5-（6-ヒドロキシスピロ〔3・3〕ヘプタン-2-イル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F100）を得た。MS m/z 430.1 ($M+1$)⁺。

10

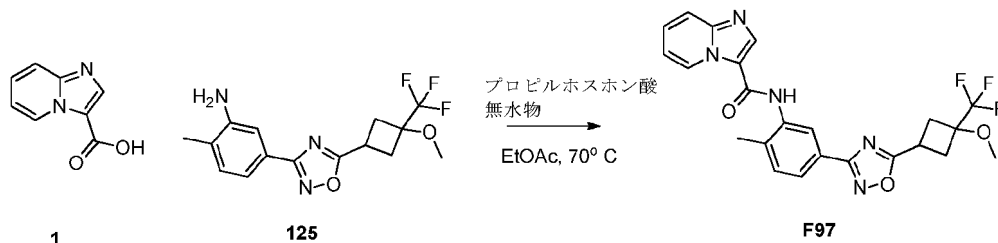
【0521】

N-（5-（5-（3-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F97）の合成

20

【0522】

【化80】



30

【0523】

酢酸エチル（1 mL）中のイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボン酸（1）（10 mg、0.064 mmol）及び5-（5-（3-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルアニリン（125）（21 mg、0.064 mmol）の攪拌混合物を、酢酸エチル（76 μ L、0.128 mmol）中のプロピルホスホン酸無水物50重量%溶液に加えた。反応を70℃で3時間加熱した。反応を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムの溶液で希釈した。有機物を分離し、2×水/ブライン混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、DCM：EtOAc：MeOH（1：1：0.1）を使用するシリカクロマトグラフィーにより精製した。N-（5-（5-（3-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F97）。¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.47 - 9.44 (m 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.88 - 2.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H) MS m/z 471.15 ($M+1$)⁺。

40

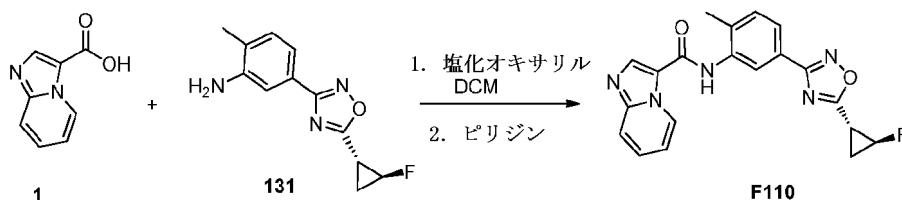
【0524】

N-（5-（5-（（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド（F110）の合成

50

【0525】

【化81】



【0526】

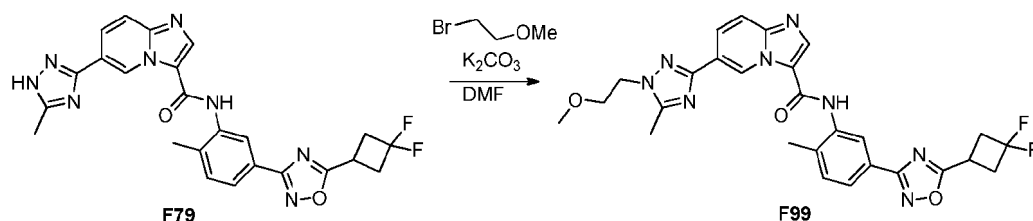
無水ジクロロメタン（2 mL）中のイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボン酸（1）（52 mg、0.32 mmol）の攪拌懸濁液に、0℃でアルゴン下に塩化オキサリル（56 μL、0.64 mmol）を滴加した。次に1滴の無水DMFを加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を濃縮し、粗固体を、無水ピリジン（1 mL）中の5－（5－（（1R，2S）－2－フルオロシクロプロピル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）－2－メチルアニリン（131）（62 mg、0.27 mmol）の攪拌溶液に0℃で少量ずつ加えた。反応をアルゴン下、室温で30分間攪拌し、水で停止させた。粗生成物を分取HPLCにより精製して、N－（5－（5－（（1R，2S）－2－フルオロシクロプロピル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）－2－メチルフェニル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド（F110）を得た。MS m/z 378.1 (M+1)⁺。

【0527】

N－（5－（5－（3，3－ジフルオロシクロブチル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）－2－メチルフェニル）－6－（1－（2－メトキシエチル）－5－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド（F99）の合成

【0528】

【化82】



【0529】

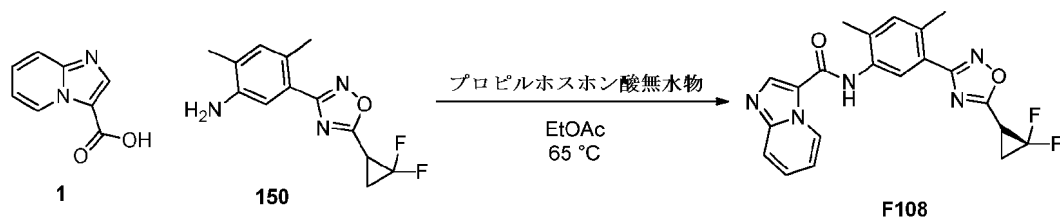
DMF（0.5 mL）中のN－（5－（5－（3，3－ジフルオロシクロブチル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）－2－メチルフェニル）－6－（5－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド（F79）（6.0 mg、0.012 mmol）、1－ブロモ－2－メトキシエタン（1.7 mg、0.012 mmol）及びK₂CO₃（5.0 mg、0.036 mmol）を、120℃で30分間加熱した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、N－（5－（5－（3，3－ジフルオロシクロブチル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）－2－メチルフェニル）－6－（1－（2－メトキシエチル）－5－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－カルボキサミド（F99）を得た。¹H NMR（400MHz，d₆-DMSO）δ 10.15（s，1H），10.11（m，1H），8.65（s，1H），8.12（d，J = 1.6 Hz，1H），8.06（dd，J = 2.0，9.2 Hz，1H），7.88（dd，J = 0.8，9.2 Hz，1H），7.85（dd，J = 2.0，8.0 Hz，1H），7.52（d，J = 8.0 Hz，1H），4.34（t，J = 5.2 Hz，2H），3.89（m，1H），3.72（t，J = 5.2 Hz，2H），3.24（s，3H），3.02-3.20（m，4H），2.47（s，3H），2.39（s，3H）。MS m/z 549.1 (M+1)⁺。

【0530】

(R)-N-(5-(5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F108) の合成

【0531】

【化83】



10

【0532】

酢酸エチル (1 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1) (25 mg、0.154 mmol) 及び 5-(5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルアニリン (150) (41 mg、0.154 mmol) の攪拌懸濁液に、酢酸エチル (184 μ L、0.308 mmol) 中のプロピルホスホン酸無水物 50 重量% 溶液を加えた。反応を 65 °C で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムの溶液で希釈した。有機物を分離し、水/ブライン混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより、次に 20 $\times$ 250 mm の Chiral Pak AD-H カラムにより精製して、(R)-N-(5-(5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F108) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 10.04 (s, 1H), 9.46 - 9.44 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). MS m/z 409.14 (M + 1)⁺.

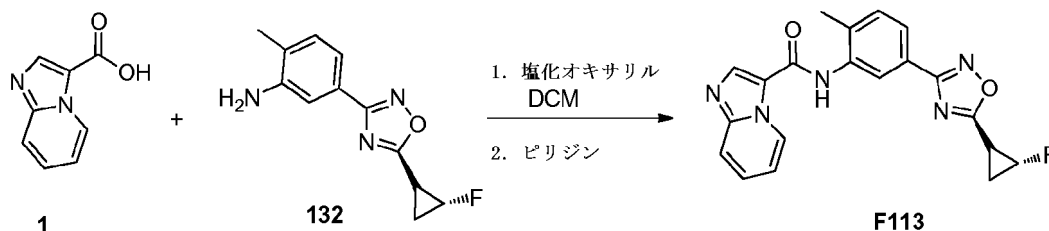
20

【0533】

N-(5-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (F113) の合成

【0534】

【化84】



40

【0535】

無水ジクロロメタン (2 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1) (52 mg、0.32 mmol) の攪拌懸濁液に、0 °C でアルゴン下に塩化オキサリル (56 μ L、0.64 mmol) を滴加した。次に 1 滴の無水 DMF を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、粗固体を、無水ピリジン (1 mL) 中の 5-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (132) (62 mg、0.27 mmol)

50

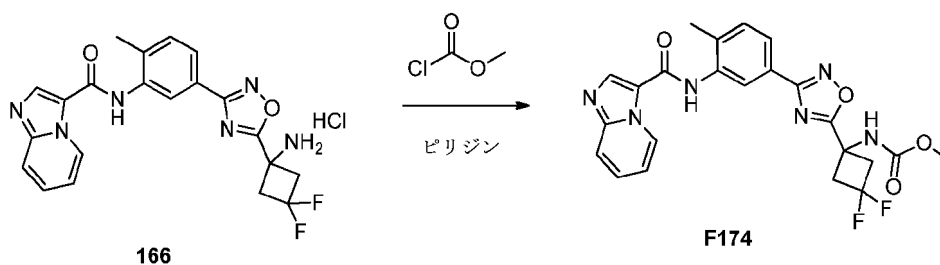
の攪拌溶液に0℃で少量ずつ加えた。反応をアルゴン下、室温で30分間攪拌し、水で停止させた。粗生成物を分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F113)を得た。MS m/z 378.1 (M+1)⁺。

【0536】

メチル(3,3-ジフルオロ-1-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチル)カルバメート(F175)の合成

【0537】

【化85】



【0538】

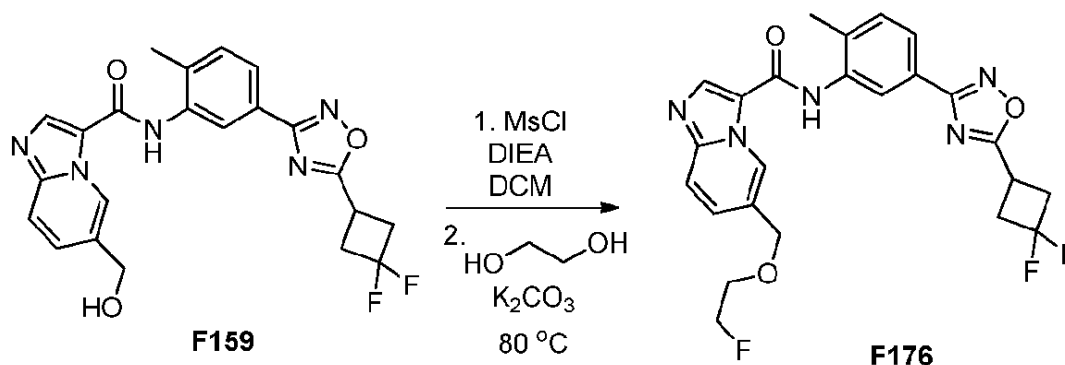
無水ピリジン(1mL)中のN-(5-(5-(1-アミノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(166)の攪拌溶液に、0℃でクロロギ酸メチル(19μL、0.26mmol)を滴加した。反応を室温で20分間攪拌した。粗物質を濃縮し、分取HPLCにより精製して、メチル(3,3-ジフルオロ-1-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロブチル)カルバメート(F174)を得た。MS m/z 483.1 (M+1)⁺。

【0539】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-((2-フルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F176)の合成

【0540】

【化86】



【0541】

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(F159)(95mg、0.216mmol)をDCM(1mL)及びDIEA(0.65mmol)に溶解した。MsCl(0.65mmol)

10

20

30

40

50

o 1) を滴加し、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を水性処理に付し、DCM (2 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、粗物質を得て、これを 0.8 mL の 2-フルオロエタノールに溶解し、続いて K_2CO_3 (90 mg、0.65 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 20 分間加熱した。反応混合物を標準的な水性処理に付し、シリカクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-((2-フルオロエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (F176) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 1.6$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.7$, 7.9, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7$, 9.2, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). MS m/z 486.1 ($M+1$)⁺.

10

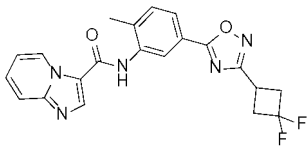
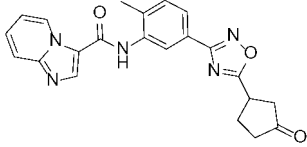
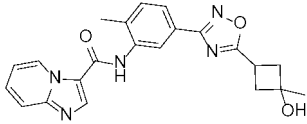
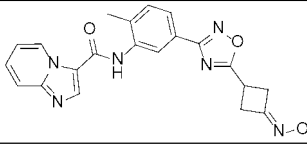
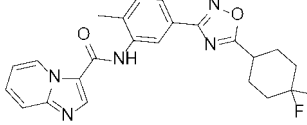
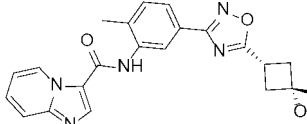
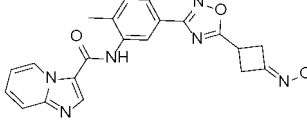
【0542】

1 nM ~ 100 nM の範囲の c - k i t 阻害 IC_{50} 値を有し、上記に記載された手順に従って調製された式 (I) 及び式 (II) の代表的な化合物を表 1 に記載する。

【0543】

【表 4 - 1】

表 1

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F1		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). MS m/z 410.1 (M+1) $^+$.	0.024
F2		MS m/z 402.1 (M+1) $^+$.	0.058*
F3		MS m/z 404.2 (M+1) $^+$.	0.164*
F4		MS m/z 403.1 (M+1) $^+$.	0.022
F5		MS m/z 438.1 (M+1) $^+$.	0.024
F6		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). MS m/z 404.1 (M+1) $^+$.	0.119
F7		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 - 3.30 (m, 4H), 2.86 (s, 3H). MS m/z 417.1 (M+1) $^+$.	0.015

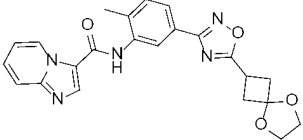
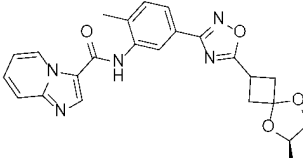
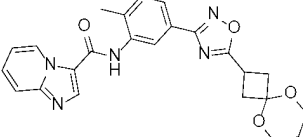
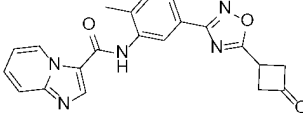
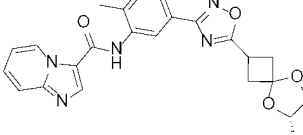
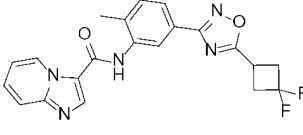
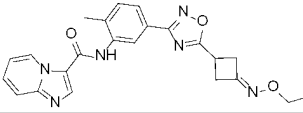
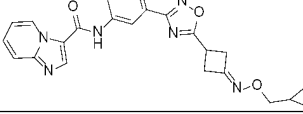
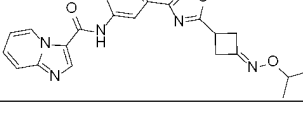
10

20

30

40

【表 4 - 2】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F8		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.32 - 3.31 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). MS m/z 432.1 (M+1) $^+$.	0.055
F9		MS m/z 446.1 (M+1) $^+$.	0.052
F10		MS m/z 446.1 (M+1) $^+$.	0.052
F11		MS m/z 388.1 (M+1) $^+$.	0.041*
F12		MS m/z 446.1 (M+1) $^+$.	0.012
F13		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.53 - 9.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (d, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 410.3 (M+1) $^+$.	0.007
F14		MS m/z 431.2 (M+1) $^+$.	0.012
F15		MS m/z 457.5 (M+1) $^+$.	0.035
F16		MS m/z 445.2 (M+1) $^+$.	0.066

10

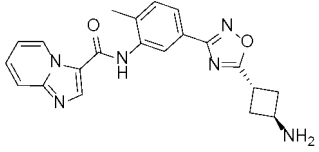
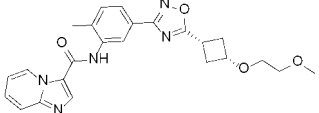
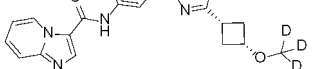
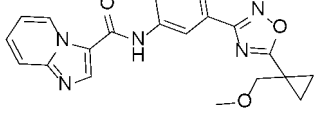
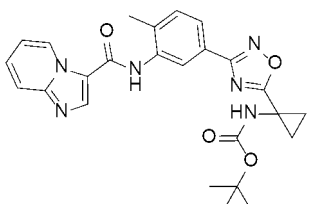
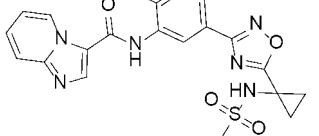
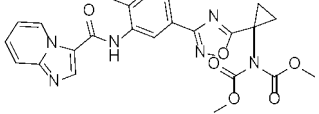
20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F17		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.50 - 9.47 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 8.72 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 389.5 (M+1) $^+$.	0.109
F18		MS m/z 448.2 (M+1) $^+$.	0.025
F19		MS m/z 407.2 (M+1) $^+$.	0.009
F20		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7.9 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.29 (m, 2H). MS m/z 404.2 (M+1) $^+$.	0.049
F21		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (s, 9H). MS m/z 475.2 (M+1) $^+$.	0.089
F22		MS m/z 453.1 (M+1) $^+$.	0.056
F23		^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.67 (m, 4H). MS m/z 453.1 (M+1) $^+$.	0.077

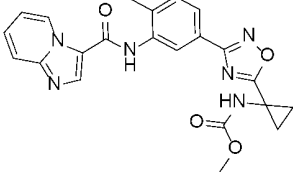
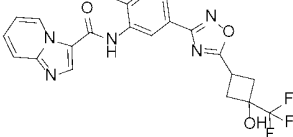
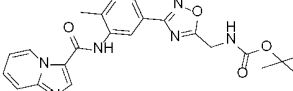
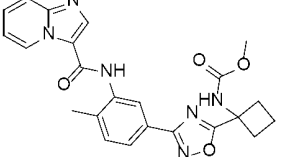
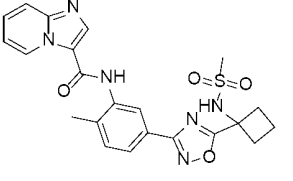
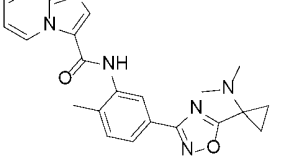
10

20

30

40

【表 4 - 4】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F24		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.54 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (dt, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.56 (m, 2H). MS m/z 433.2 ($M+1$) $^+$.	0.058
F25		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.47 - 9.45 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 458.4 ($M+1$) $^+$.	0.013
F26		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.54 - 9.51 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.795 - 0.765 (m, 2H), 0.620 - 0.587 (m, 2H). MS m/z 447.5 ($M+1$) $^+$.	0.058
F27		MS m/z 447.46 ($M+1$) $^+$.	0.069
F28		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.51-2.71 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H). MS m/z 467.51 ($M+1$) $^+$.	0.095
F29		MS m/z 403.2 ($M+1$) $^+$.	0.058

10

20

30

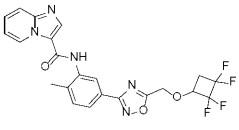
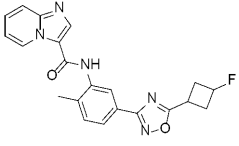
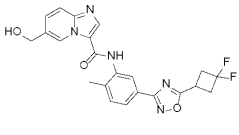
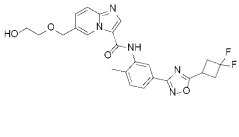
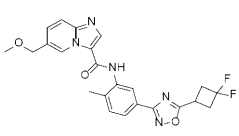
40

50

10

20

【表 4 - 6】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F35		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 476.1 (M+1) ⁺ .	0.003
F36		¹ H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.53 - 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 392.14 (M+1) ⁺ .	0.028
F37		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.39 (m, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.41 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H). MS <i>m/z</i> 440.1 (M+1) ⁺ .	0.06
F38		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (m, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.73-3.61 (m, 3H), 3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (s, 1H). MS <i>m/z</i> 484.2 (M+1) ⁺ .	0.025
F39		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (m, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23-3.08 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 454.1 (M+1) ⁺ .	0.037

10

20

30

40

【表 4 - 7】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F40		MS m/z 476.1 (M+1) ⁺ .	0.009
F41		MS m/z 520.2 (M+1) ⁺ .	0.011
F42		MS m/z 490.1 (M+1) ⁺ .	0.007
F43		MS m/z 490.1 (M+1) ⁺ .	0.012
F44		MS m/z 548.2 (M+1) ⁺ .	0.006
F45		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 - 9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 3H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 440.18 (M+1) ⁺ .	0.071
F46		MS m/z 493.1 (M+1) ⁺ .	0.013
F47		MS m/z 494.1 (M+1) ⁺ .	0.033
F48		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 10.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.08- 3.25 (m, 4H), 1.10 (s, 6H). MS m/z 552.2 (M+1) ⁺ .	0.016
F49		MS m/z 571.2 (M+1) ⁺ .	0.033

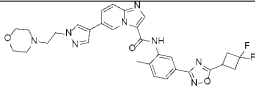
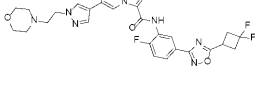
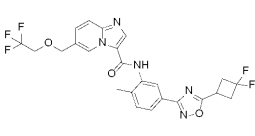
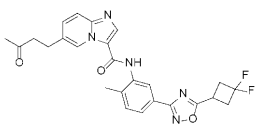
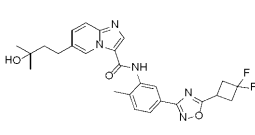
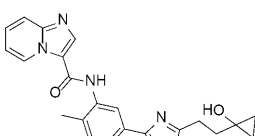
10

20

30

40

【表 4－8】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F50		MS m/z 588.9 (M+1) ⁺ .	0.026
F51		MS m/z 592.8 (M+1) ⁺ .	0.085
F52		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.91 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). MS m/z 522.1 (M+1) ⁺ .	0.079
F53		¹ H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 4H), 2.89 - 2.86 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS m/z 480.18 (M+1) ⁺ .	0.045
F54		¹ H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 4H), 2.78 - 2.73 (m, 2 H), 2.37 (s, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). MS m/z 496.21 (M+1) ⁺ .	0.031
F55a		¹ H NMR (400MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 9.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z 404.2 (M+1) ⁺ .	0.092

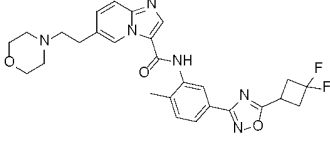
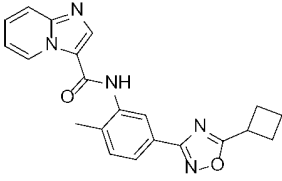
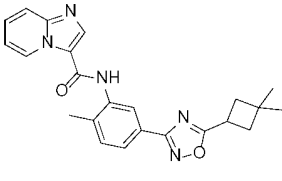
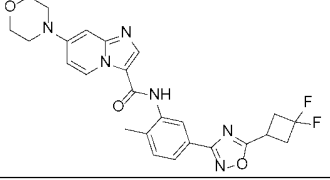
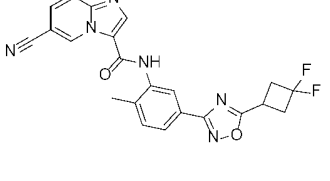
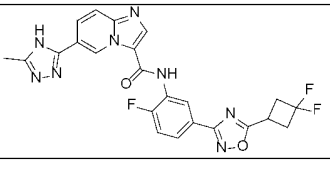
10

20

30

40

【表 4 - 9】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F56		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 3.23 - 3.04 (m, 8H), 2.38 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 522.22 (M+1) ⁺ .	0.054
F57		¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 9.56 (d, <i>J</i> =6.8, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (qd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 4H), 2.37 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 374.3 (M+1) ⁺ .	0.023
F58		NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 22.6 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 402.1 (M+1) ⁺ .	0.02
F59		MS <i>m/z</i> 495.1 (M+1) ⁺ .	0.007
F60		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.94 - 9.93 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 434.13 (M+1) ⁺ .	0.092
F61		MS <i>m/z</i> 495.1 (M+1) ⁺ .	0.154

10

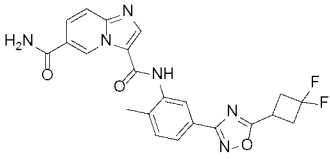
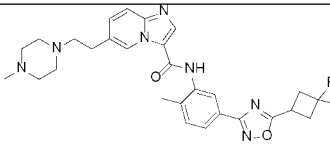
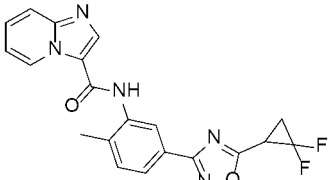
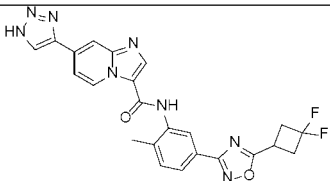
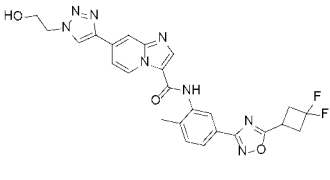
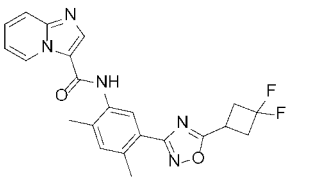
20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F62		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.99 - 9.98 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 452.14 ($M+1$) $^+$.	0.094
F63		MS m/z 536.3 ($M+1$) $^+$.	0.082
F64		^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.60 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (td, J = 0.8, 6.9 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 7.9, 10.5, 11.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (dtd, J = 5.8, 8.1, 12.4 Hz, 1H), 2.22 (tdd, J = 5.6, 8.3, 11.5 Hz, 2H). MS m/z 396.1 ($M+1$) $^+$.	0.052
F65		MS m/z 477.1 ($M+1$) $^+$.	0.013
F66		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.70 (m, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). MS m/z 521.1 ($M+1$) $^+$.	0.016
F67		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 424.1 ($M+1$) $^+$.	0.049

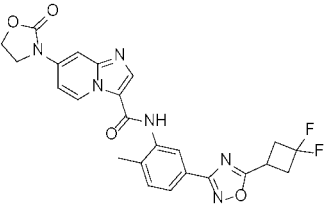
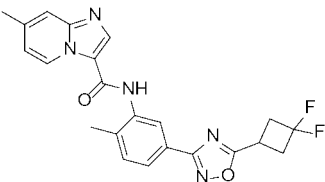
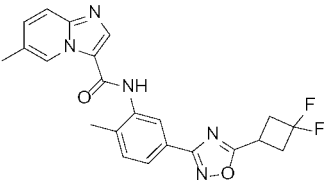
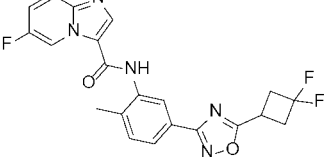
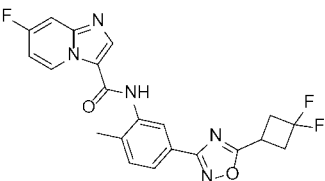
10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F68		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 495.1 (M+1) ⁺ .	0.039
F69		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.33 - 9.31 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 423.15 (M+1) ⁺ .	0.020
F70		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 4H), 2.36 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 423.15 (M+1) ⁺ .	0.026
F71		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.48 - 9.46 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 427.13 (M+1) ⁺ .	0.046
F72		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.50 - 9.46 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 427.13 (M+1) ⁺ .	0.032

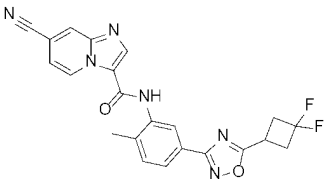
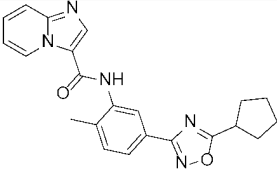
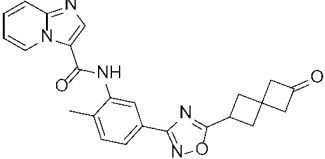
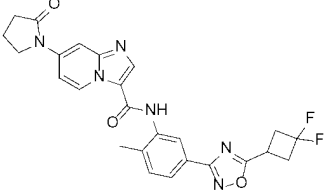
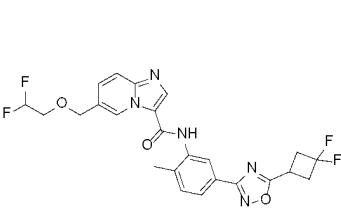
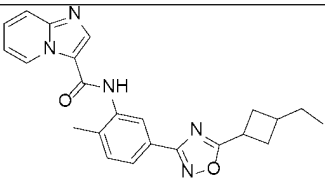
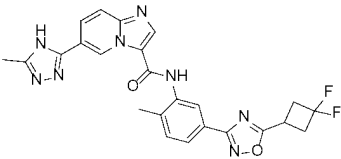
10

20

30

40

【表 4 - 1 2】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F73		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.55 - 9.52 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.03 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS m/z 434.13 (M+1) $^+$.	0.104
F74		MS m/z 388.0 (M+1) $^+$.	0.033
F75		MS m/z 428.0 (M+1) $^+$.	0.017
F76		MS m/z 493.2 (M+1) $^+$.	0.037
F77		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (tt, J = 55.2, 4.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.75 (dt, J = 4.0, 13.6 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.46 (s, 3 H). MS m/z 504.0 (M+1) $^+$.	0.032
F78		MS m/z 392.1 (M+1) $^+$.	0.01
F79		^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 10.21 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). MS m/z 490.7 (M+1) $^+$.	0.055

10

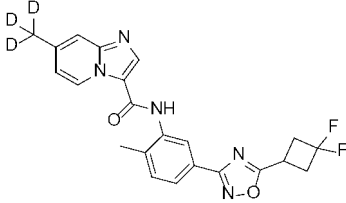
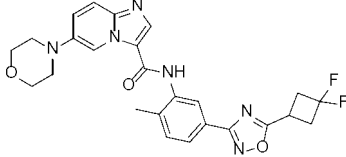
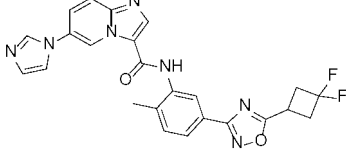
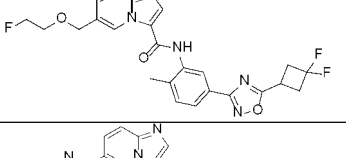
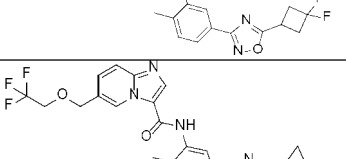
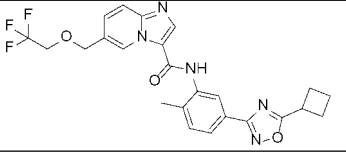
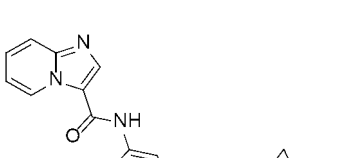
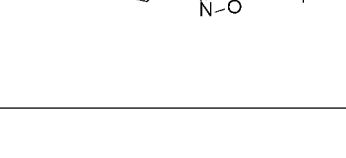
20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F80		¹ H NMR (400MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 9.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 4H), 2.49 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 427.2 (M+1) ⁺ .	0.019
F81		MS <i>m/z</i> 495.1 (M+1) ⁺ .	0.026
F82		MS <i>m/z</i> 475.7 (M+1) ⁺ .	0.078
F83		MS <i>m/z</i> 485.7 (M+1) ⁺ .	0.029
F84		MS <i>m/z</i> 520.7 (M+1) ⁺ .	0.022
F85		MS <i>m/z</i> 508.1 (M+1) ⁺ .	0.069
F86		MS <i>m/z</i> 486.1 (M+1) ⁺ .	0.049
F87		¹ H NMR (400MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 9.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H). MS <i>m/z</i> 396.1 (M+1) ⁺ .	0.046

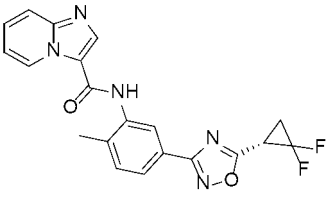
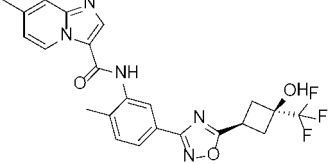
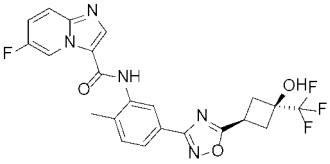
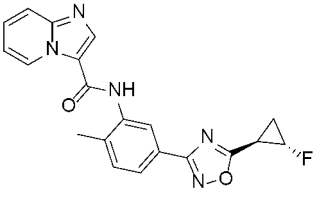
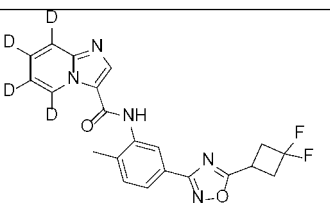
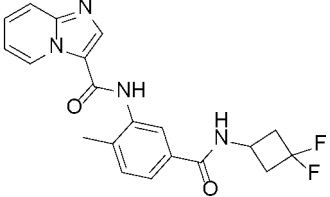
10

20

30

40

【表 4 - 1 4】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F88		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 1.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H). MS m/z 396.1 (M+1) $^+$.	0.066
F89		MS m/z 472.1 (M+1) $^+$.	0.025
F90		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.69 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.61 -3.53 (m, 1H), 3.04 -2.98 (m, 2H), 2.67 -2.61 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS m/z 476.1 (M+1) $^+$.	0.04
F91		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, 1.6, 7.8, 1H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 2.69 -2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.82 -1.71 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H). MS m/z 378.1 (M+1) $^+$.	0.02
F92		MS m/z 414.1 (M+1) $^+$.	0.035
F93		MS m/z 385.1 (M+1) $^+$.	0.024

10

20

30

40

【表 4 - 1 5】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F94		^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.51 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 2.0, 7.4, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). MS m/z 476.1 (M+1) $^+$.	0.056
F95		MS m/z 490.1 (M+1) $^+$.	0.077
F96		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.23 - 3.03 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). MS m/z 522.22 (M+1) $^+$.	0.046
F97		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.47 - 9.44 (m 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.88 - 2.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS m/z 471.15 (M+1) $^+$.	0.046
F98		MS m/z 436.2 (M+1) $^+$.	0.086
F99		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 10.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 549.1 (M+1) $^+$.	0.044

10

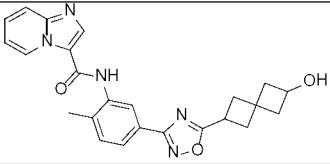
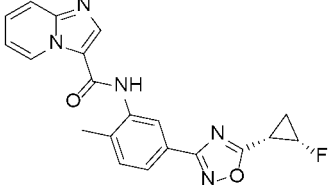
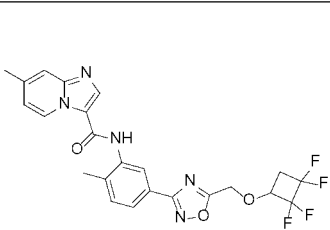
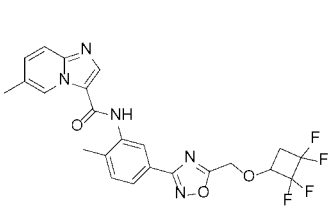
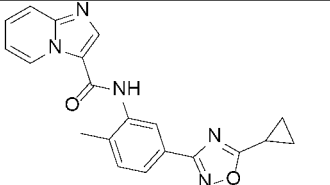
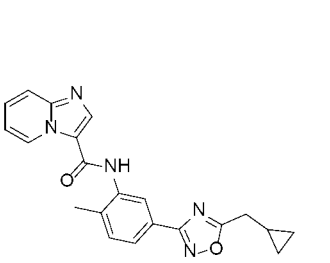
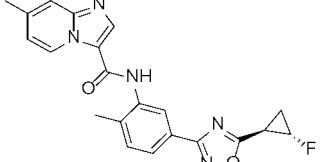
20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F100		MS m/z 430.1 (M+1) ⁺ .	0.066
F101		MS m/z 378.1 (M+1) ⁺ .	0.067
F102		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ 9.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS m/z 490.1 (M+1) ⁺ .	0.009
F103		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ 9.36 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 5.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 6H). MS m/z 490.1 (M+1) ⁺ .	0.016
F104		MS m/z 360.1 (M+1) ⁺ .	0.057
F105		¹ H NMR (400MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 9.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.10 (td, <i>J</i> = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32-1.23 (m, 3H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H). MS m/z 374.1 (M+1) ⁺ .	0.04
F106		MS m/z 392.1 (M+1) ⁺ .	0.052

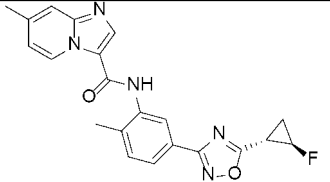
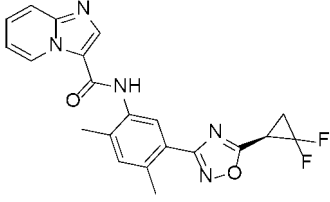
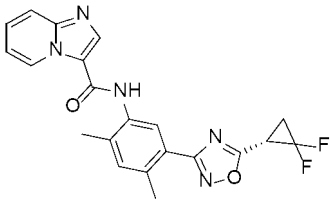
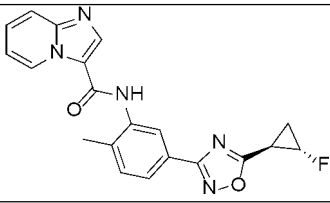
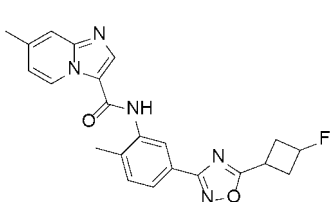
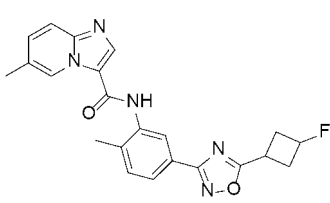
10

20

30

40

【表 4 - 1 7】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F107		MS m/z 392.1 (M+1) ⁺ .	0.085
F108		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.46 - 9.44 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). MS m/z 409.14 (M+1) ⁺ .	0.043
F109		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.46 - 9.44 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). MS m/z 409.14 (M+1) ⁺ .	0.089
F110		MS m/z 378.1 (M+1) ⁺ .	0.058
F111		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS m/z 406.16 (M+1) ⁺ .	0.046
F112		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.36 (s, 6H). MS m/z 406.16 (M+1) ⁺ .	0.056

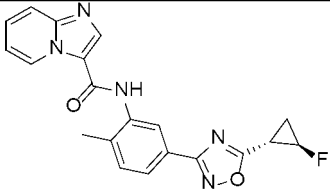
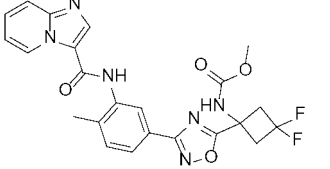
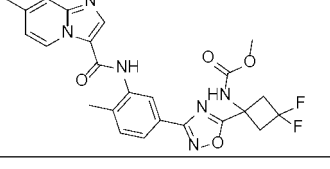
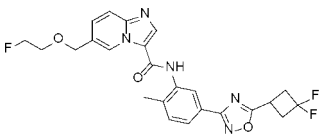
10

20

30

40

【表 4 - 1 8】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F113		MS m/z 378.1 (M+1) ⁺ .	0.056
F175		MS m/z 483.1 (M+1) ⁺ .	0.073
F176		MS m/z 497.1 (M+1) ⁺ .	0.067
F177		NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.6, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.7, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 9.2, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.7, 9.2, 1H), 7.42 (d, J = 8.1, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). MS m/z 486.1 (M+1) ⁺ .	0.029

*20%の FBS、そうでなければ 1%の FBS

【 0 5 4 4】

100 nMを超える c - k i t 阻害 IC₅₀ 値を有し、上記に記載された手順に従って調製された式 (I) 及び式 (I I) の代表的な化合物を表 2 に記載する。

【 0 5 4 5】

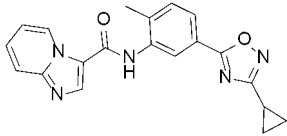
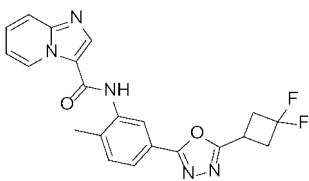
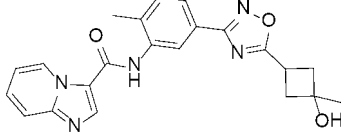
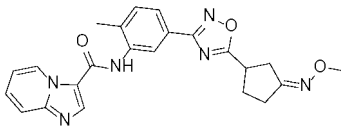
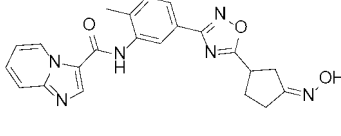
10

20

30

【表 5 - 1】

表 2

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F114		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.63, (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (bt, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 360.1 (M+1) ⁺ .	0.322*
F115		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.53 -9.51 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 -7.89 (m, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.74 -7.69 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 -7.32 (m, 1H), 3.83 -3.78 (m, 1H), 3.20 -3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 409.14 (M+1) ⁺ .	0.162
F116		MS <i>m/z</i> 404.2 (M+1) ⁺ .	0.182*
F117		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 - 8.13 (m, 1 H), 8.04 - 8.03 (m, 2 H), 7.95 - 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 - 3.65 (m, 1 H), 3.14 - 2.81 (m, 2 H), 2.75 - 2.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.22 - 2.09 (m, 2 H). MS <i>m/z</i> 431.1 (M+1) ⁺ .	0.203
F118		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 - 8.13 (m, 1 H), 8.04 - 8.03 (m, 2 H), 7.95 - 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0, 1 H), 3.75 - 3.65 (m, 1 H), 3.14 - 2.81 (m, 2 H), 2.75 - 2.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.22 - 2.09 (m, 2 H). MS <i>m/z</i> 417.2 (M+1) ⁺ .	0.147*

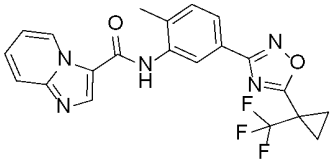
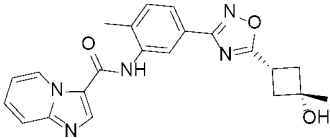
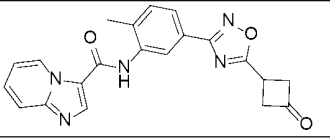
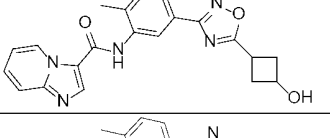
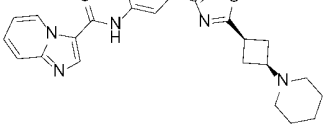
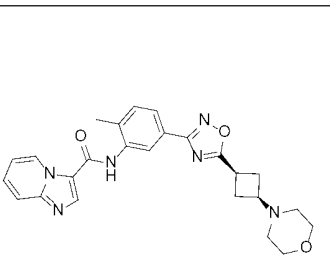
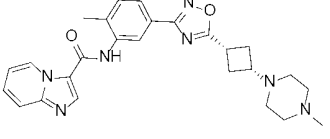
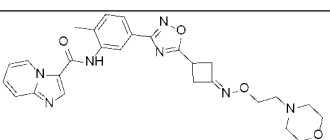
10

20

30

40

【表 5 - 2】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F119		MS m/z 428.1 (M+1) ⁺ .	0.162
F120		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9.53 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.13 - 8.12 (m, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.60 - 7.55 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.48 - 3.40 (m, 1 H), 2.58 - 2.54 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H). MS m/z 404.1 (M+1) ⁺ .	0.119
F121		MS m/z 388.1 (M+1) ⁺ .	0.14
F122		MS m/z 390.1 (M+1) ⁺ .	0.135
F123		MS m/z 457.2 (M+1) ⁺ .	0.345
F124		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9.75 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 4.10 - 4.09 (m, 2 H), 3.93 - 3.86 (m, 1 H), 3.80 - 3.73 (m, 2 H), 3.49 - 3.40 (m, 2 H), 3.14 - 3.05 (m, 2 H), 2.99 - 2.93 (m, 2 H), 2.81 - 2.73 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H). MS m/z 459.1 (M+1) ⁺ .	0.257
F125		MS m/z 472.2 (M+1) ⁺ .	0.393
F126		MS m/z 516.24 (M+1) ⁺ .	0.213

10

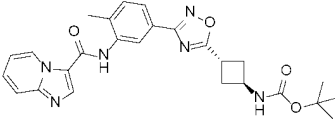
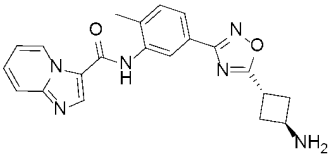
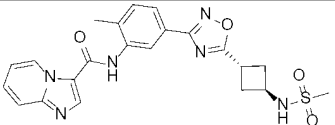
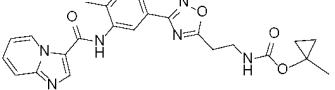
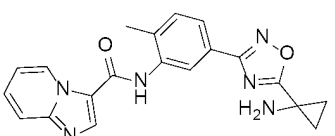
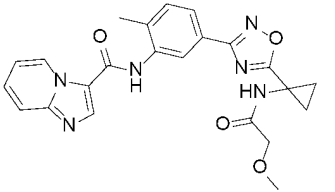
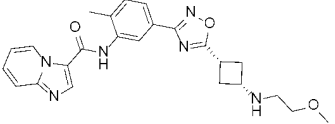
20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F127		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.24 (s, 1 H), 9.55 - 9.51 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 - 7.88 (m, 1 H), 7.85 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.74 - 7.69 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 4.37 - 4.30 (m, 1 H), 3.75 - 3.70 (m, 1 H), 2.61 - 2.54 (m, 2 H), 2.50 - 2.47 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H). MS m/z 489.54 ($M+1$) $^+$.	0.353
F128		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.50 - 9.47 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 - 8.72 (m, 2 H), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 - 7.23 (m, 1 H), 4.07 - 3.95 (m, 2 H), 2.76 - 2.63 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H). MS m/z 389.54 ($M+1$) $^+$.	0.109
F129		MS m/z 467.51 ($M+1$) $^+$.	0.143
F130		MS m/z 461.49 ($M+1$) $^+$.	0.106
F131		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.77 (m, 4H). MS m/z 375.2 ($M+1$) $^+$.	0.311
F132		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, J =6.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.14 (t, J =8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J =8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J =7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J =6.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J =8 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.79 (dd, J =8.6, 5.5 Hz, 2H), 1.55 (dd, J =8, 4.9 Hz, 2H). MS m/z 447.2 ($M+1$) $^+$.	0.554
F133		MS m/z 447.2 ($M+1$) $^+$.	0.451

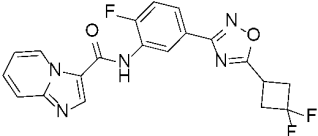
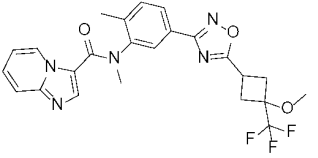
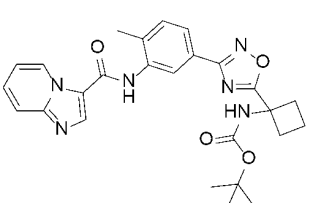
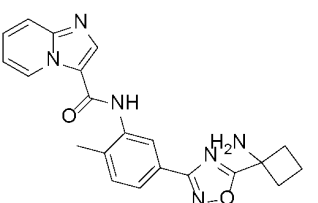
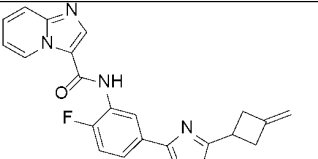
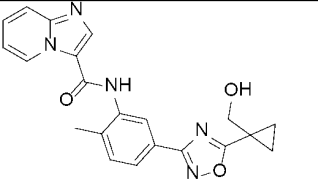
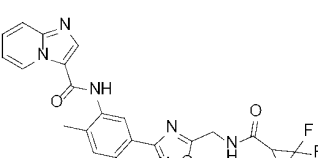
10

20

30

40

【表 5 - 4】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F134		MS m/z 414.1 (M+1) ⁺ .	0.144
F135		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ MS m/z 486.46 (M+1) ⁺ .	0.999
F136		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.21 (s, 1 H), 9.53 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1), 8.20 (s, 1 H), 8.077 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.85 - 7.83 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.31 (m, 1 H), 2.70 - 2.63 (m, 2 H), 2.46 - 2.39 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.05 - 2.03 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H). MS m/z 489.54 (M+1) ⁺ .	0.171
F137		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.47 (d, J=6.9, 1H), 9.19 (s, 3H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.7, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.2, 1H), 7.25 (t, J=6.9, 1H), 4.41 (br s, 2H), 2.74-2.85 (m, 3H), 2.66 - 2.70 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12-2.24 (m, 2H). MS m/z 389.42 (M+1) ⁺ .	0.197
F138		MS m/z 390.0 (M+1) ⁺ .	0.103
F139		MS m/z 390.1 (M+1) ⁺ .	0.137
F140		¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.17 (s, 1 H), 9.53 - 9.51 (m, 1 H), 9.25 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.90 - 7.87 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 - 7.67 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 4.77 - 4.65 (m, 2 H), 2.76 - 2.68 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.96 - 1.89 (m, 2 H). MS m/z 453.41 (M+1) ⁺ .	0.132

10

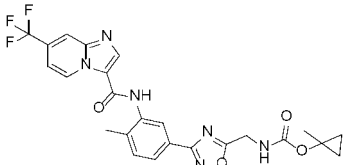
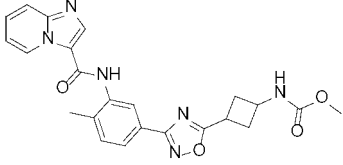
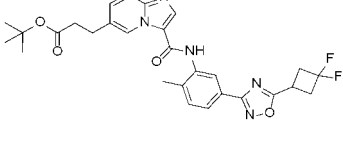
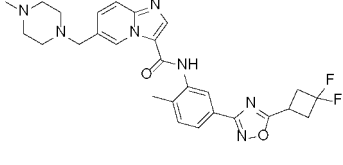
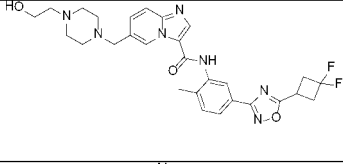
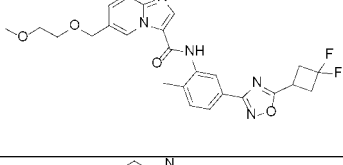
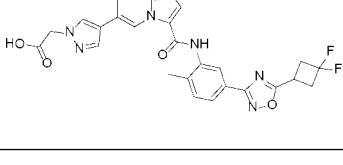
20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F141		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.23 (s, 1 H), 9.63 - 9.61 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.32 - 8.30 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 0.795 - 0.764 (m, 2 H), 0.620 - 0.588 (m, 2 H). MS m/z 515.46 ($M+1$) $^+$.	0.391
F142		MS m/z 447.1 ($M+1$) $^+$.	0.148
F143		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.10 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.59 - 7.56 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.93 - 3.82 (m, 1 H), 3.23 - 3.02 (m, 4 H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 9 H). MS m/z 538.22 ($M+1$) $^+$.	0.237
F144		MS m/z 522.2 ($M+1$) $^+$.	0.249
F145		MS m/z 552.2 ($M+1$) $^+$.	0.238
F146		MS m/z 498.1 ($M+1$) $^+$.	0.105
F147		MS m/z 534.1 ($M+1$) $^+$.	0.351

10

20

30

40

【表 5 - 6】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F148		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.13 (s, 1 H), 9.50 - 9.47 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.83 (m, 1 H), 7.79 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.42 - 1.34 (m, 4 H). MS m/z 376.13 (M+1) $^+$.	0.305
F149		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 9.32 (dd, J = 0.8, 6.8 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.80 - 7.43 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.92 - 3.82 (m, 1 H), 3.24 - 3.02 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H). MS m/z 476.13 (M+1) $^+$.	0.378
F150		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 9.54 - 9.50 (m, 1 H), 8.70 - 8.66 (m, 2 H), 8.11 - 8.04 (m, 2 H), 7.89 - 7.84 (m, 2 H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 5.19 - 5.10 (m, 1 H), 3.88 - 3.79 (m, 1 H), 3.10 - 2.90 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H). MS m/z 441.17 (M+1) $^+$.	0.167
F151		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.55 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 2.81 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.37 (m, 2 H). MS m/z 408.1 (M+1) $^+$.	0.181
F152		NMR (400 MHz, d_2 -CH ₂ Cl ₂) δ 9.82 (d, J =7.0, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.79 (dd, J =3.7, 7.2, 1H), 8.17 (dd, J =8.8, 1H), 7.98 (ddd, J =2.1, 4.9, 8.6, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.48 (td, J =1.1, 7.0, 1H), 7.34 (dd, J =1.6, 10.3, 1H), 3.87 (quintet of doublets, J =1.2, 8.8, 1H), 2.69 - 2.41 (m, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 2H). MS m/z 378.1 (M+1) $^+$.	0.151
F153		MS m/z 482.1 (M+1) $^+$.	0.165

10

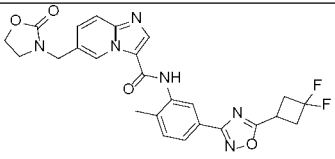
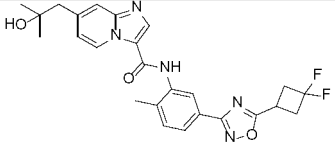
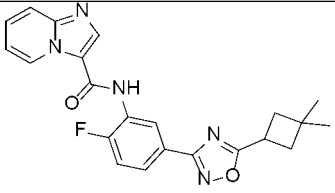
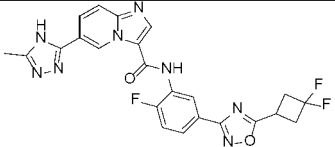
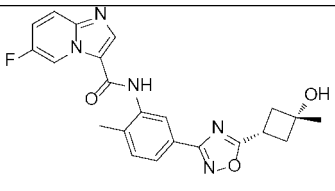
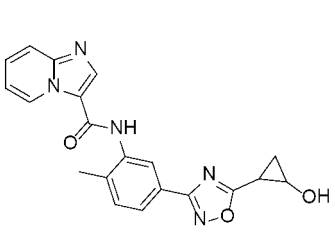
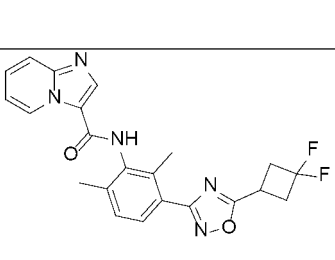
20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F154		MS m/z 509.0 (M+1) ⁺ .	0.365
F155		MS m/z 482.1 (M+1) ⁺ .	0.39
F156		NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). MS m/z 406.1 (M+1) ⁺ .	0.125
F157		MS m/z 495.1 (M+1) ⁺ .	0.154
F158		MS m/z 422.1 (M+1) ⁺ .	0.175
F159		NMR (400 MHz, d_2 -CH ₂ Cl ₂) δ 9.91 (d, J =13.1, 1H), 9.84 (t, J =8.6, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (d, J =1.4, 1H), 8.15 (d, J =9.0, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, J =1.6, 7.9, 1H), 7.55 (t, J =6.9, 1H), 7.44 (d, J =8.0, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 3H). MS m/z 376.1 (M+1) ⁺ .	0.218
F160		¹ H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.58 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.14 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H). MS m/z 424.1 (M+1) ⁺ .	0.293

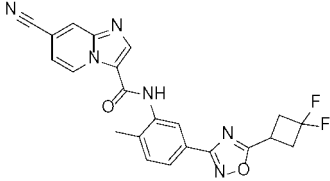
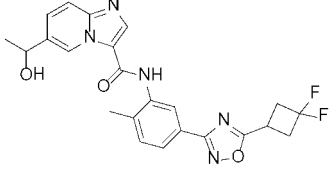
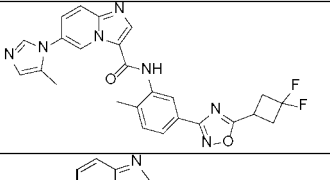
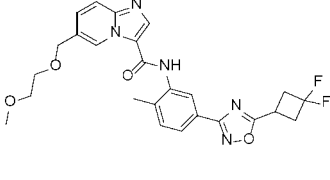
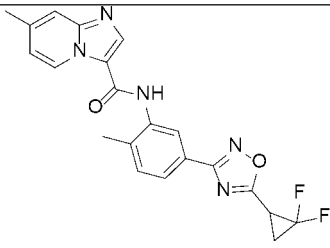
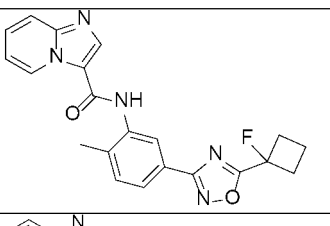
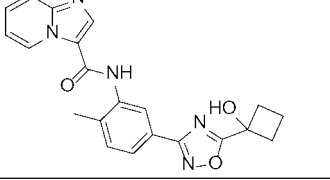
10

20

30

40

【表 5 - 8】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F161		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.55 - 9.52 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.03 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS m/z 434.13 ($M+1$) $^+$.	0.104
F162		^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS m/z 453.16 ($M+1$) $^+$.	0.157
F163		MS m/z 490.2 ($M+1$) $^+$.	0.139
F164		MS m/z 498.2 ($M+1$) $^+$.	0.101
F165		MS m/z 410.14 ($M+1$) $^+$.	0.107
F166		MS m/z 392.15 ($M+1$) $^+$.	0.111
F167		MS m/z 390.16 ($M+1$) $^+$.	0.144

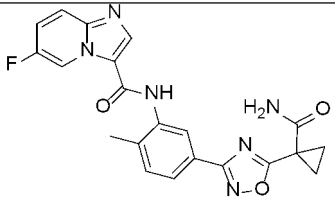
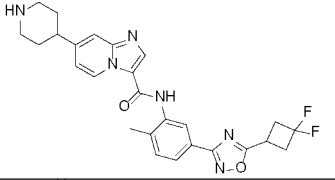
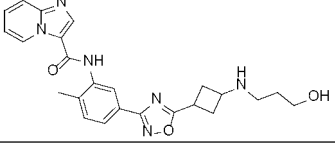
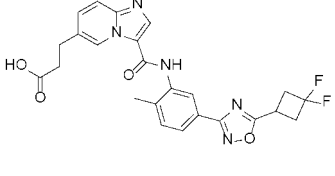
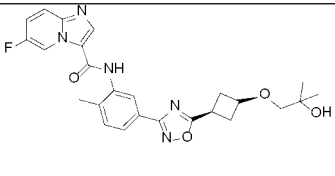
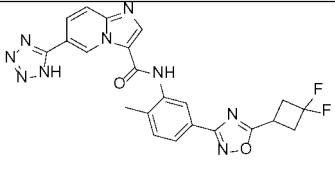
10

20

30

40

【表 5 - 9】

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F168		MS m/z 421.14 (M+1) ⁺ .	0.516
F169		MS m/z 493.22 (M+1) ⁺ .	0.539
F170		MS m/z 433.19 (M+1) ⁺ .	4.28
F171		MS m/z 482.16 (M+1) ⁺ .	>10
F172		MS m/z 480.2 (M+1) ⁺ .	>10
F173		MS m/z 478.15 (M+1) ⁺ .	>10

*1%の FBS の代わりに 20%の FBS

【 0 5 4 6 】

また、上記に記載された手順に従って調製された式 (I) 及び式 (I I) の代表的な化合物を表 3 に記載する。

【 0 5 4 7 】

10

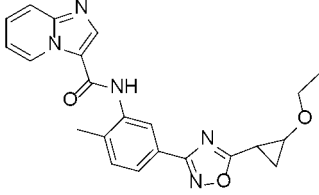
20

30

40

【表 6】

表 3

化合物 番号	構造	物理的データ	c-kit (Mo7e) μM
F174		MS m/z 404.2 (M+1) ⁺ .	----

10

【0548】

アッセイ

本明細書において提供される式 (I) 及び式 (II) の化合物を、下記に記載される適切なアッセイの使用により c-kit 及び PDGFR キナーゼを阻害する能力を測定するためにアッセイした。c-kit 阻害は、Mo7e 細胞繁殖アッセイを使用して評価し、PDGFR 阻害は、Rat A10 細胞繁殖アッセイ及びヒト TG/HA-VSMC 細胞繁殖アッセイを使用して評価した。

【0549】

20

Mo7e 細胞繁殖アッセイ

表 1 及び表 2 の化合物を、384 ウェルフォーマットにおいて c-kit を内因的に発現するヒト Mo7e 細胞を使用して、SCF 依存性繁殖の阻害について試験した。3 倍連続希釈した試験化合物 (Cmax = 10 mM) を、ヒト組み換え SCF により刺激された Mo7e 細胞の抗繁殖活性について評価した。48 時間の 37 °C でのインキュベーションの後、細胞生存率は、細胞に 25 μL の Cell Titer Glo (Promega) を添加することにより測定し、ルミネセンスは、CLIPR CCD カメラ (Molecular Devices) により測定した。

【0550】

Rat A10 細胞繁殖アッセイ

30

Rat A10 細胞 (ATCC) を、1 % の FBS 又は 20 % の FBS 及び 10 ng/mL の組み換えラット PDGF-BB を 20,000 細胞/mL で補充した DMEM に再懸濁した。細胞を 50 μL/ウェルで 384 ウェルプレートにアリコートし、37 °C で 4 時間インキュベートした。DMSO で 3 倍連続希釈した試験化合物の 0.5 μL を各ウェルに加えた。プレートをインキュベーターに戻して、更に 68 時間置いた。25 μL の Cell Titer Glo (Promega) を各ウェルに加え、プレートをベンチで 15 分間インキュベートした。次にルミネセンスを、CLIPR CCD カメラ (Molecular Devices) の使用により読み取った。

【0551】

ヒト TG/HA-VSMC 細胞繁殖アッセイ

40

ヒト TG/HA-VSMC 細胞 (ATCC) を、1 % の FBS 及び 30 ng/mL の組み換えヒト PDGF-BB を 60,000 細胞/mL で補充した DMEM に再懸濁した。細胞を 50 μL/ウェルで 384 ウェルプレートにアリコートし、37 °C で 4 時間インキュベートした。DMSO で 3 倍連続希釈した試験化合物の 0.5 μL を各ウェルに加えた。プレートをインキュベーターに戻して、更に 68 時間置いた。25 μL の Cell Titer Glo (Promega) を各ウェルに加え、プレートをベンチで 15 分間インキュベートした。次にルミネセンスを、CLIPR CCD カメラ (Molecular Devices) の使用により読み取った。

【0552】

特定のアッセイ結果

50

遊離形態又は医薬的に許容可能な塩形態の式 (I) 及び式 (II) の多様な化合物は、例えば本明細書に記載されている試験により示され、表 1 及び表 2 に提示されている薬理学的特性を示す。IC₅₀ 値は、ベースラインから最大応答の半分の応答を誘発する当該の試験化合物の濃度として示される。100 nM 以下の c-k i t 阻害値の特定の IC₅₀ を有する式 (I) 又は式 (II) の特定の化合物が、表 1 に提示されており、一方、100 nM を超える c-k i t 阻害値の特定の IC₅₀ を有する式 (I) 又は式 (II) の特定の化合物が、表 2 に提示されている。

【0553】

他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 1 μM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 500 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 200 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 100 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 50 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 25 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 10 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 5 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。他の実施形態において、式 (I) 又は式 (II) の化合物は、1 nM ~ 2.5 nM の範囲の c-k i t 阻害の IC₅₀ 値を有する。

【0554】

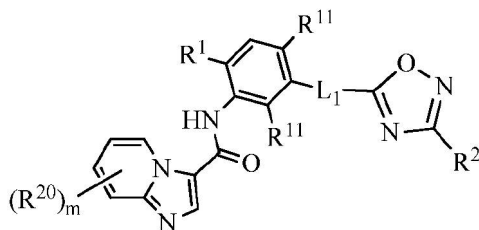
本明細書で記載された実施例及び実施形態は、説明の目的のみのためであり、それに関して多様な修正又は変更が当業者には示唆され、本明細書の精神及び範囲内、並びに添付の請求項の範囲内に含まれることが理解される。

本発明は以下を提供する。

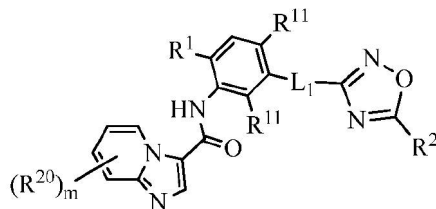
[1]

式 (I) 若しくは式 (II) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩：

【化 87】



式 (I)



式 (II)

[式中、

m は 1 であり、R²⁰ は、H、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 C₁ ~ C₆ アルキル、-CN、-(CR⁹₂)_nOR⁴、-C(O)R⁴、-(CR⁹₂)_nC(=O)OR⁴、R¹⁰、-(CR⁹₂)_nR¹⁰、-((CR⁹₂)_nO)_tR⁴、-(CR⁹₂)_nO(CR⁹₂)_nR⁷、-(CR⁹₂)_nC(=O)R⁴、-C(=O)N(R⁴)₂、-OR⁴ 及び -(CR⁹₂)_nCN から選択されるか；又は

m は 4 であり、R²⁰ は重水素であり；

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル及びハロから選択され；

各 R¹¹ は、H、ハロ及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択され；

L₁ は、結合、-NH- 又は -C(=O)NH- であり；

10

20

30

40

50

L_2 は、 $-(CR^9)_2-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9)_2O-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9)_2C(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9)_2-$ 、 $-(CR^9)_2OC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9)_2NR^4C(=O)(CR^9)_2-$ 、 $-(CR^9)_2NR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9)_2NR^4C(=O)O-$ であり；

R^2 は、 R^3 又は L_2R^3 であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9)_2OR^4$ 、 $-O(CR^9)_2OR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9)_2OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9)_2R^5$ 、 $-C(=O)NR^4$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9)_2OR^4$ 、 $-NR^4(CR^9)_2OR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9)_2OR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9)_2R^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9)_2C(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2(CR^9)_2OR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_2OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、置換フェニル、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 4～6 員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員ヘテロアリール、N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5 員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される 1～3 つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

10

20

30

40

50

R^{10} は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

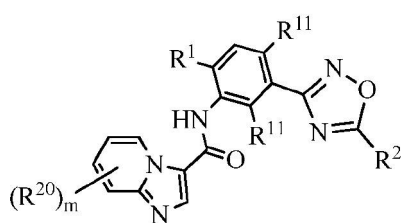
t は、1、2又は3であり；

各n は、1、2、3及び4から独立して選択される]。

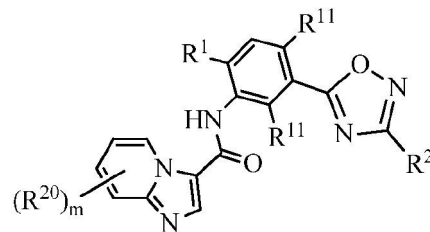
[2]

式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)又は式(IIb)：

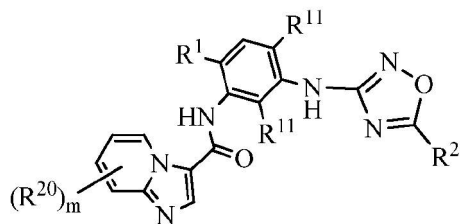
【化88】



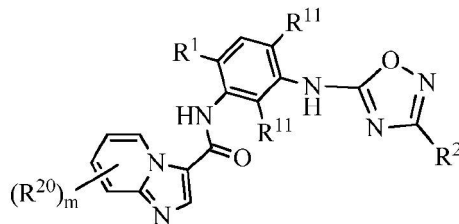
式 (Ia)



式 (IIa)



式 (Ib)



式 (IIb)

[式中、

mは1であり、 R^{20} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9_2)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9_2)_nR^{10}$ 、 $-(CR^9_2)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)N(R^4)_2$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9_2)_nCN$ から選択されるか；又は

mは4であり、 R^{20} は重水素であり；

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから選択され；

各 R^{11} は、H、ハロ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

L_2 は、 $-(CR^9_2)_n-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-(CR^9_2)_nO-$ 、 $-NH-$ 、 $-(CR^9_2)_nC(=O)-$ 、 $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$ 、 $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ 又は $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$ であり；

10

20

30

40

50

R^2 は、 R^3 又は $L_2 R^3$ であり；

R^3 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され、

ここで R^3 の置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-(CR^9)_n OR^4$ 、 $-O(CR^9)_n OR^4$ 、 $-C(=O)O(CR^9)_n OR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9)_n R^5$ 、 $-C(=O)NR^4_2$ 、 $-NR^4 C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4 C(=O)(CR^9)_n OR^4$ 、 $-NR^4 (CR^9)_n OR^4$ 、 $-NR^4 S(=O)_2 R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9)_n OR^4$ 、 R^8 、 $-(CR^9)_n R^8$ 、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2 R^4$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 R^8$ 、 $-S(=O)_2 N(R^4)_2$ 、 $-S(=O)_2 NHC(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9)_n C(=O)OR^4$ 、 $-S(=O)_2 (CR^9)_n OR^4$ 、スピロ結合ジオキサラン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合オキセタン、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、 C_1 アルキル架橋、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、N、O及びSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-OR^4$ 及び R^8 から独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されており；

各 R^4 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^5 は、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N若しくはOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

各 R^6 は、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-OR^4$ 及び $-(CR^9)_n OR^4$ から独立して選択され；

各 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され；

R^8 は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、 R^8 の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C(R^9)_2)_n OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_n R^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_n C(O)OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2 R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

各 R^9 は、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され；

R^{10} は、非置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換4～6員ヘテロシクロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、置換フェニル、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジノン及びピロリジン-2-オンから選択され、

ここで、R⁸の置換フェニル、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～6員ヘテロアリール、Nから選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換5員ヘテロアリール、置換C₃～C₈シクロアルキル及び置換4～6員ヘテロシクロアルキルは、C₁～C₆アルキル、 $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 及び $-S(O)_2R^4$ から独立して選択される1～3つの置換基で置換されており；

tは、1、2又は3であり；

各nは、1、2、3及び4から独立して選択される]
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

[3]

R¹が、 $-CH_3$ 及びFから選択される、請求項1又は請求項2に記載の化合物。

[4]

R¹が $-CH_3$ である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

[5]

各R¹¹が、H、F及び $-CH_3$ から独立して選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

[6]

各R¹¹がHである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

[7]

R³が、非置換C₃～C₈シクロアルキル、シクロブタノン、シクロペンタノン及び置換C₃～C₈シクロアルキルから選択され、

ここでR³の置換C₃～C₈シクロアルキルが、C₁～C₆アルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-(CR^9)_2)_nOR^4$ 、 $-O(CR^9)_2)_nOR^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^4$ 、 $=N-O-(CR^9)_2)_nR^5$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)(CR^9)_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4(CR^9)_2)_nOR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-N(C(=O)OR^4)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(CR^9)_2)_nOR^4$ 、R⁸、重水素化C₁～C₆アルコキシ、スピロ結合ジオキサラン、C₁～C₆アルキルで置換されているスピロ結合ジオキサラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ(tetrahydrofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、N及びOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロシクロアルキル、並びにN及びOから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有し、C₁～C₆アルキルから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されている、

請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

[8]

各R⁴が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、i-プロピル及びt-ブチルから独立して選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

[9]

R⁵が、シクロプロピル又はモルホリニルから独立して選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

[10]

各R⁷が、 CH_2F 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CF_3$ から独立して選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

[11]

10

20

30

40

50

各 R^9 が、H、メチル及びエチルから独立して選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 2]

R^8 が、非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び N から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員ヘテロアリールから選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 3]

R^3 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、これらのそれぞれが非置換である又はこれらのそれぞれが、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $=N-OCH_3$ 、 $=N-OCH_2CH_3$ 、 $=N-OCH(CH_3)_2$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-CH_2R^5$ 、 $=N-O-CH_2CH_2R^5$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-N(C(=O)OCH_3)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCD_3$ 、シクロプロピル、トリアゾリル、ピラゾリル、スピロ結合ジオキソラン、 $-CH_3$ で置換されているスピロ結合ジオキソラン、スピロ結合ジオキサン、スピロ結合テトラヒドロフランリイ (tetrahydrofuranly)、スピロ結合シクロブタノン、スピロ結合シクロブタノール、ピペリジニル及び $-CH_3$ で置換されているピペラジニルから独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で置換されているか；或いは

R^3 が、シクロブタノン又はシクロペンタノンである、
請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 4]

R^3 が、1 又は 2 個の F で置換されているシクロプロピルであるか、
或いは

R^3 が、2 個の F で置換されているシクロブチルである、
請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 5]

m が 1 であり、 R^{20} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、重水素化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CR^9)_nO$ 、 R^4 、 $-(CR^9)_nC(=O)OR^4$ 、 R^{10} 、 $-(CR^9)_nR^{10}$ 、 $-(C(CR^9)_nO)_tR^4$ 、 $-(CR^9)_nO(CR^9)_nR^7$ 、 $-(CR^9)_nC(=O)R^4$ 及び $-C(=O)N(R^4)_2$ から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 6]

m が 1 であり、 R^{20} が、H、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-C(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及び $-CH_2OCH_3$ から選択される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 7]

m が 1 であり、 R^{20} が $-CH_3$ である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 8]

m が 1 であり、 R^{20} が H である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

[1 9]

R^{10} が、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル

10

20

30

40

50

、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらがそれぞれ非置換である又はこれらがそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^9)_nOR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ 、 $-(C(R^9)_2)_nR^5$ 及び $-S(=O)_2R^4$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されているか、或いは、

R^{10} が、オキサゾリジン-2-オン及びピロリジン-2-オンから選択される、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物。

[20]

R^{10} が、モルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イル、ピラゾリル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、チアゾリル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イミダゾリル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルから選択され、これらがそれぞれ非置換であるか又はこれらがそれぞれ $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 及び $-CH_2CH_2-R^5$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換されている、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

[21]

mが4であり、 R^{20} が重水素である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

[22]

$N-\{5-[3-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-5-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-\{2\text{-メチル-5-[5-(3-オキソシクロペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-\{5-[5-(3\text{-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(5-\{5-[3-(\text{ヒドロキシイミノ})シクロブチル]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}\}-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-\{5-[5-(4,4\text{-ジフルオロシクロヘキシル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-\{5-[5-(3\text{-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]-2\text{-メチルフェニル}\}$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(5-\{5-[3-(\text{メトキシイミノ})シクロブチル]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}\}-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-[5-(5-\{5,8\text{-ジオキサスピロ}[3.4]\text{オクタン-2-イル}\}-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル})-2\text{-メチルフェニル}]$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

$N-(2\text{-メチル-5-[5-[(6R)-6-メチル-5,8\text{-ジオキサスピロ}[3.4]\text{オクタン-2-イル}]-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル}]\text{フェニル})$ イミ

10

20

30

40

50

ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-[5-(5-{5, 9-ジオキサスピロ [3. 5] ノナン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-{2-メチル-5-[5-(3-オキソシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(2-メチル-5-{5-[(6 S)-6-メチル-5, 8-ジオキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-{5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(5-{5-[3-(エトキシイミノ) シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-[5-(5-{3-[(シクロプロピルメトキシ) イミノ] シクロブチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-[2-メチル-5-(5-{3-[(プロパン-2-イルオキシ) イミノ] シクロブチル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-{5-[5-(3)-アミノシクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(5-{5-[3-(2-メトキシエトキシ) シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-{5-[5-(3-メトキシシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(5-{5-[1-(メトキシメチル) シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

tert-ブチルN-{1-[3-(3-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート；

N-{5-[5-(1-メタンズルホンアミドシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

メチルN-{1-[3-(3-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル}-N-(メトキシカルボニル) カルバメート；

メチルN-{1-[3-(3-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロプロピル} カルバメート；

N-(5-{5-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド；

1-メチルシクロプロピルN-{ [3-(3-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド}-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル} カルバメート；

メチルN-{1-[3-(3-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-アミド}-4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロブチル} カルバメート;

N- {5- [5- (1-メタンスルホンアミドシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- (5- {5- [1- (ジメチルアミノ) シクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {2-メチル-5- [5- (3-メチリデンシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3-シクロプロピル-3-ヒドロキシシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- (5- {5- [3- (3-ヒドロキシプロピリデン) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- [2-メチル-5- (5- {5-オキサスピロ [3. 4] オクタン-2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- [5- (5- { [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ] メチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- (2-メチル-5- {5- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ) メチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3-フルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- [(2-ヒドロキシエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (メトキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- [1- (2-ヒドロキシエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルフェニル} - 6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール

10

20

30

40

50

－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－[1－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(2－メチル－5－{5－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)シクロブチル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}フェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－(1, 3－チアゾール－4－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－フルオロフェニル}－6－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－フルオロフェニル}－6－[1－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－7－(1－メタンスルホニルピペリジン－4－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－{1－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]－1H－ピラゾール－4－イル}イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－フルオロフェニル}－6－{1－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]－1H－ピラゾール－4－イル}イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－[(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－(3－オキソブチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－(3－ヒドロキシ－3－メチルブチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(5－{5－[2－(1－ヒドロキシシクロプロピル)エチル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－[5－(5－シクロブチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル)－2－メチルフェニル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジメチルシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－7－(モルホリン－4－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-シアノ-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-フルオロフェニル} -6- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

3-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3, 6-ジカルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2, 4-ジメチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

7-シアノ-N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- [5- (5-シクロペンチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- [2-メチル-5- (5- {6-オキソスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7- (2-オキソピロリジン-1-イル) イミダ

10

20

30

40

50

ゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2, 2-ジフルオロエトキシ) メチル]
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3-エチルシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (モルホリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- (1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2-フルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [3- (メトキシメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- [5- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル] -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- (5- {5- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- (5- {5- [(1S) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) -7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
6-フルオロ-N- (5- {5- [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- (5- {5- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -2-メチルフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラジュウテロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;
N- {5- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) カルバモイル] -2-メチルフェニル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

7-フルオロ-N-(5-{5-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ
[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル)-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ
[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル)-6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホ
リン-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[3-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピ
リジン-3-カルボキサミド;

6-フルオロ-N-(5-{5-[1-(メトキシメチル)シクロブチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン-3-カルボキサミド;

N-(5-[5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル)-6-[1-(2-メトキシエチル)-5-メチル
-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-
カルボキサミド;

N-[5-(5-{6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3
-カルボキサミド;

7-メチル-N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

6-メチル-N-(2-メチル-5-{5-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブトキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-[5-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-{5-[5-(シクロプロピルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルフェニル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]
ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]
ピリジン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ン-3-カルボキサミド;

N-(5-{5-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3
-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N－{5－[5－(3－フルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－7－メチルイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－{5－[5－(3－フルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－メチルイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(5－{5－[(1S, 2R)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

メチルN－{3, 3－ジフルオロ－1－[3－(3－{イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－アミド}－4－メチルフェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル]シクロブチル}カルバメート；

メチルN－{3, 3－ジフルオロ－1－[3－(4－メチル－3－{7－メチルイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－アミド}フェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル]シクロブチル}カルバメート、及び

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}－6－[(2－フルオロエトキシ)メチル]イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド

から選択される、請求項1に記載の化合物。

[23]

N－{5－[5－(3, 3－ジフルオロシクロブチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル]－2－メチルフェニル}イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(5－{5－[(1R)－2, 2－ジフルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(5－{5－[(1S)－2, 2－ジフルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド；

N－(5－{5－[(1S, 2R)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド、及び

N－(5－{5－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－3－カルボキサミド

から選択される、請求項1に記載の化合物。

[24]

治療有効量の請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物と医薬的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

[25]

キナーゼにより仲介される疾患の治療をその必要性のある患者において行う薬剤であって、治療有効量の請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物を含み、キナーゼが、c－k i t、PDGFR α 及びPDGFR β から選択され、疾患が、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）又は原発性肺高血圧症（PPH）である、薬剤。

[26]

疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、皮膚病、I型糖尿病又はII型糖尿病である、請求項25に記載の薬剤。

10

20

30

40

50

[2 7]

c - k i t、PDGFR α 及びPDGFR β から選択されるキナーゼの調整が関与する疾患又は障害を患者において治療する薬剤の製造における、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

[2 8]

キナーゼの調整が関与する疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物をそのような治療の必要な系又は対象に投与することを含み、キナーゼが c - k i t、PDGFR α 及びPDGFR β から選択される、方法
。

[2 9]

疾患が、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）又は原発性肺高血圧症（PPH）である、請求項 2 8 に記載の方法。

[3 0]

疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、皮膚病、I 型糖尿病又は II 型糖尿病である、請求項 2 9 に記載の方法。

[3 1]

キナーゼ活性を調整する方法であって、その必要性のある系又は対象に、治療有効量の請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩若しくは医薬組成物を投与することを含み、キナーゼが c - k i t、PDGFR α 及びPDGFR β である、方法。

[3 2]

c - k i t、PDGFR α 、PDGFR β 又はこれらの組合せにより仲介される疾患の治療に使用され、疾患が肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫性障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）及び原発性肺高血圧症（PPH）から選択される、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[3 3]

疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、じんま疹、皮膚病、I 型糖尿病又は II 型糖尿病である、請求項 3 2 に記載の化合物。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
			A 6 1 P	3/10	

(72)発明者 イエ, ヴィンス

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 リー, シャオリン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 リュー, シャオドン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 ローレン, ジョン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 モルテーニ, ヴァレンチナ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 ナバッカ, ジュリエット

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 グエン, パオ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

(72)発明者 ペトラッシ, ハンク マイケル ジェームス

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンズ
ドライブ 1 0 6 7 5

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2010-509349 (JP, A)

米国特許出願公開第2007/0072862 (US, A1)

特表平11-512423 (JP, A)

米国特許出願公開第2012/0122842 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLus/REGISTRY (STN)