

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5466246号
(P5466246)

(45) 発行日 平成26年4月9日 (2014.4.9)

(24) 登録日 平成26年1月31日 (2014.1.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	

請求項の数 29 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-544062 (P2011-544062)
(86) (22) 出願日	平成22年4月1日 (2010.4.1)
(65) 公表番号	特表2012-514024 (P2012-514024A)
(43) 公表日	平成24年6月21日 (2012.6.21)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/054396
(87) 国際公開番号	W02010/115836
(87) 国際公開日	平成22年10月14日 (2010.10.14)
審査請求日	平成23年6月29日 (2011.6.29)
(31) 優先権主張番号	09157653.8
(32) 優先日	平成21年4月8日 (2009.4.8)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	09174917.6
(32) 優先日	平成21年11月3日 (2009.11.3)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923
	ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 1 7 3
(74) 代理人	100092093
	弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

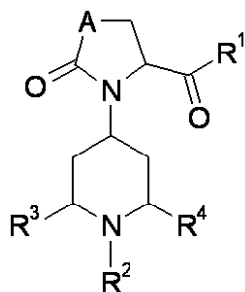
(54) 【発明の名称】 CCR3アンタゴニストとしての置換ピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



1

の化合物。

〔式中、

A はCH₂、O 又はN-C₁₋₆-アルキルであり、R¹ は

- ・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、
- ・NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}、
- ・NHCH₂-R^{1.3}、

・NH-C₃₋₆-シクロアルキル（必要により1個の炭素原子が窒素原子により置換されていてもよく、その環が必要によりC₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NHSO₂-フェニル、NHCONH-フェニル、ハロゲン、CN、SO₂-C₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・C₉又は10-二環式環（1個又は2個の炭素原子が窒素原子により置換されており、かつその環系が窒素原子を介して式1の基本構造に結合されており、またその環系が必要によりC₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NO₂、ハロゲン、CN、NHSO₂-C₁₋₆-アルキル、メトキシ-フェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NHCH(ピリジニル)CH₂COO-C₁₋₆-アルキル、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-アルキル)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりハロゲン又はCNで置換されていてもよい）、 10

・1-アミノシクロペンチル（必要によりメチル-オキサジアゾールで置換されていてもよい）又は

・ピペリジニル（必要によりNHSO₂-C₁₋₄-アルキル、m-メトキシフェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^{1.1}はフェニルであり、必要によりC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニレン-OH、C₂₋₆-アルキニレン-OH、CH₂CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-シクロアルキル、CN、CO-ピリジニル、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-アルキル、N(SO₂-C₁₋₆-アルキル)(CH₂CON(C₁₋₄-アルキル)₂)、O-C₁₋₆-アルキル、O-ピリジニル、SO₂-C₁₋₆-アルキル、SO₂-C₁₋₆-アルキレン-OH、SO₂-C₃₋₆-シクロアルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NH-C₁₋₆-アルキル、SO₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル又は複素環（必要によりC₁₋₆-アルキル、NHC₁₋₆-アルキル及び=Oからなる群から選ばれた1個もしくは2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、 20

R^{1.1.1}はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、CH₂CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CH₂CO-アゼチンジニル、C₁₋₆-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、C₁₋₆-アルキレン-OH又はチアジアゾリル（必要によりC₁₋₆-アルキルで置換されていてもよい）であり、 30

R^{1.1.2}はH、C₁₋₆-アルキル、SO₂C₁₋₆-アルキルであり、又は

R^{1.1.1}及びR^{1.1.2}は一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のN又はOを含んでもよく、必要によりC₁₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキレン-OH、OH、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、又は

R^{1.1}はフェニルであり、2個の隣接残基が一緒に5員又は6員炭素環式芳香族環又は非芳香族環を形成しており、必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、S、又はSO₂を含んでもよく、その環が必要によりC₁₋₄-アルキル又は=Oで置換されていてもよく、 40

R^{1.2}は

・ヘテロアリール（必要によりC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、CH₂COO-C₁₋₆-アルキル、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COR^{1.2.3}、COO-C₁₋₆-アルキル、CONH₂、O-C₁₋₆-アルキル、ハロゲン、CN、SO₂N(C₁₋₆-アルキル)₂又はヘテロアリール（必要によりC₁₋₆-アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ヘテロアリール（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、2個のN、O、S又はSO₂を含む5員又は6員炭素環式非芳香族環で置換されていてもよい）、

・芳香族又は非芳香族C₉又は10-二環式環（1個又は2個の炭素原子がN、O又はSにより置換されており、夫々が必要によりN(C₁₋₆-アルキル)₂、CONH-C₁₋₆-アルキル、= 50

0からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、複素環式非芳香族環、

・必要によりNHCO-C₁₋₆-アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

R^{1.2.1}はH、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキレン-フェニル、C₁₋₄-アルキレン-フラニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキレン-O-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル又は5員もしくは6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又はSO₂を含んでもよく、必要により4-シクロプロピルメチル-ピペラジニルで置換されていてもよい）であり、

R^{1.2.2}はH、C₁₋₆-アルキルであり、

R^{1.2.3}は5員又は6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又はSO₂を含んでもよい）であり、

R^{1.3}はフェニル、ヘテロアリール又はインドリルから選ばれ、夫々必要によりC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリールからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R²はC₁₋₆-アルキレン-フェニル、C₁₋₆-アルキレン-ナフチル、及びC₁₋₆-アルキレン-ヘテロアリールからなる群から選ばれ、夫々必要によりC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個、2個又は3個の残基で置換されていてもよく、

R³はH、C₁₋₆-アルキルであり、

R⁴はH、C₁₋₆-アルキルであり、又は

R³及びR⁴は一緒にCH₂-CH₂基を形成している]

【請求項2】

AがCH₂、O又はN-C₁₋₄-アルキルであり、

R¹が

・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、

・NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}、

・NHCH₂-R^{1.3}、

・NH-C₃₋₆-シクロアルキル（必要により1個の炭素原子が窒素原子により置換されていてもよく、その環が必要によりC₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NHSO₂-フェニル、NHCONH-フェニル、ハロゲン、CN、SO₂-C₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・C₉又は10-二環式環（1個又は2個の炭素原子が窒素原子により置換されており、かつその環系が窒素原子を介して式1の基本構造に結合されており、またその環系が必要によりC₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NO₂、ハロゲン、CN、NHSO₂-C₁₋₆-アルキル、m-メトキシフェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NHCH(ピリジニル)CH₂COO-C₁₋₆-アルキル、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-アルキル)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりClで置換されていてもよい）、又は

・1-アミノシクロペンチル（必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい）

から選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、CH₂CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-シクロアルキル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル、SO₂-C₁₋₆-アルキル、SO₂-C₁₋₆-アルキレン-OH、SO₂-C₃₋₆-シクロアルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NH-C₁₋₆-アルキル、SO₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル又は複素環（必要によりC₁₋₆-アルキル、NHC₁₋₆-アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個もしくは2個の残基で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い) からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ が H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 C_{1-6} -アルキレン-OH 又はチアジアゾリル (必要により C_{1-6} -アルキルで置換されていてもよい) であり、

$R^{1.1.2}$ が H、 C_{1-6} -アルキル、 SO_2C_{1-6} -アルキルであり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に 4 員、5 員又は 6 員炭素環式環 (必要によりその環の炭素原子を置換する、1 個の O を含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい) を形成しており、

$R^{1.2}$ が

10

- ・ヘテロアリール (必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2COO-C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、ハロゲン、CN、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はヘテロアリール (必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい) からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

- ・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル (夫々必要により $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 、 $CONH-C_{1-6}$ -アルキル、 $=O$ からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

- ・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、ピペリジニル、

- ・必要により $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

20

$R^{1.2.1}$ が H、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.2.2}$ が H、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよく、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル (両方とも必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、又は CH_2 -チオフェニル (必要によりハロゲンからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい) から選ばれ、

30

R^3 が H、 C_{1-4} -アルキルであり、

R^4 が H、 C_{1-4} -アルキルであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、請求項 1 記載の式 1 の化合物。

【請求項 3】

A が CH_2 、O 又は NMe であり、

R^1 が

- ・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

- ・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、

- ・ $NHCH_2-R^{1.3}$ 、

40

- ・ NH-シクロヘキシル (必要により C_{1-4} -アルキル、 $NHSO_2$ -フェニル、 $NHCONH$ -フェニル、ハロゲンからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

- ・ NH-ピロリジニル (必要により SO_2-C_{1-4} -アルキル、 $COO-C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

- ・ ピペリジニル (必要により $NHSO_2-C_{1-4}$ -アルキル、m-メトキシフェニルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

- ・ ジヒドロ-インドリル、ジヒドロ-イソインドリル、テトラヒドロ-キノリニル又はテトラヒドロ-イソキノリニル (必要により C_{1-4} -アルキル、 $COO-C_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 NO_2 、ハロゲンからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい)、

50

・NHCH(ピリジニル)CH₂COO-C₁₋₄-アルキル、NHCH(CH₂O-C₁₋₄-アルキル)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりClで置換されていてもよい）、又は

・必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい、1-アミノシクロペンチルから選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、CH₂CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-シクロアルキル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₄-アルキル、O-C₁₋₄-アルキル、SO₂-C₁₋₄-アルキル、SO₂-C₁₋₄-アルキレン-OH、SO₂-C₃₋₆-シクロアルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NH-C₁₋₄-アルキル、SO₂N(C₁₋₄-アルキル)₂、ハロゲン、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりC₁₋₄-アルキル、NHC₁₋₄-アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

10

R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、CH₂CON(C₁₋₄-アルキル)₂、CH₂CO-アゼチンジニル、C₁₋₄-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、C₁₋₄-アルキレン-OH又はチアジアゾリル（必要によりC₁₋₄-アルキルで置換されていてもよい）であり、

R^{1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル、SO₂C₁₋₄-アルキルであり、又は

R^{1.1.1}及びR^{1.1.2}が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要によりCH₂OHからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

20

R^{1.2}が

・ピリジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要によりC₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、CH₂COO-C₁₋₄-アルキル、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COO-C₁₋₄-アルキル、CONH₂、O-C₁₋₄-アルキル、ハロゲン、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要によりC₁₋₄-アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

30

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要によりN(C₁₋₄-アルキル)₂、CONH-C₁₋₄-アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、ピペリジニル、

・必要によりNHCO-C₁₋₄-アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

R^{1.2.1}がH、C₁₋₄-アルキルであり、

R^{1.2.2}がH、C₁₋₄-アルキルであり、

R^{1.3}がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりC₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、O-C₁₋₄-アルキル、O-C₁₋₄-ハロアルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

40

R²がCH₂-フェニル又はCH₂-ナフチル（両方とも必要によりC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、O-C₁₋₄-ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又はCH₂-チオフェニル（必要によりハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R³がHであり、

R⁴がHであり、又は

R³及びR⁴が一緒にCH₂-CH₂基を形成している、請求項1又は2記載の式1の化合物。

50

【請求項 4】

A が CH_2 、O 又は NMe であり、

R^1 が

- ・ $\text{NHR}^{1.1}$ 、 $\text{NMeR}^{1.1}$ 、
- ・ $\text{NHR}^{1.2}$ 、 $\text{NMeR}^{1.2}$ 、
- ・ $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$ 、
- ・ 必要によりピリジニルで置換されていてもよい、NH-ピペリジニル、
- ・ NH-シクロヘキシル（必要により t-Bu、 NHSO_2 -フェニル、 NHCONH -フェニル、F からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、
- ・ NH-ピロリジニル（必要により SO_2Me 、 COO-t-Bu からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、
- ・ ピペリジニル（必要により $\text{NHSO}_2\text{-n-Bu}$ 、m-メトキシフェニルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、
- ・ ジヒドロ-インドリル、ジヒドロ-イソインドリル、テトラヒドロ-キノリニル又はテトラヒドロ-イソキノリニル（必要により Me、 COOMe 、 CF_3 、OMe、 NO_2 、F、Br からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、
- ・ $\text{NHCH}(\text{ピリジニル})\text{CH}_2\text{COOMe}$ 、 $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})$ -ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要により Cl で置換されていてもよい）、又は
- ・ 必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい、1-アミノシクロペンチルから選ばれ、

$\text{R}^{1.1}$ がフェニルであり、必要により Me、Et、t-Bu、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2NHCONH -シクロヘキシル、CN、 $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$ 、 COOMe 、 COOEt 、OMe、 SO_2Me 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2Et 、 O_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要により Me、NMe、=O からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{1.1.1}$ が H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、シクロプロピル、 $\text{CH}_2\text{-i-Pr}$ 、 $\text{CH}_2\text{-t-Bu}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 又はチアジアゾリル（必要により Me で置換されていてもよい）であり、

$\text{R}^{1.1.2}$ が H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、又は

$\text{R}^{1.1.1}$ 及び $\text{R}^{1.1.2}$ が一緒に 4 員、5 員又は 6 員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1 個の O を含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

$\text{R}^{1.2}$ が

- ・ ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要により Me、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、 CH_2COOEt 、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、 COOMe 、 COOEt 、 CONH_2 、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要により Me で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、

・ ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要により NMe_2 、 CONHMe 、=O からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）

・ 必要により NHCOMe で置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

$\text{R}^{1.2.1}$ が H、Me であり、

$\text{R}^{1.2.2}$ が H、Me であり、

10

20

30

40

50

$R^{1 \cdot 3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりMe、Et、Pr、シクロペンチル、OMe、OCHF₂からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 がCH₂-フェニル又はCH₂-ナフチル（両方とも必要によりCH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又はCH₂-チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒にCH₂-CH₂基を形成している、請求項1から3のいずれか1項記載の式1の化合物。

10

【請求項5】

AがCH₂、O又はNMeであり、

R^1 が

・NHR^{1.1}

・NHR^{1.2}

から選ばれ、

$R^{1 \cdot 1}$ がフェニルであり、必要によりMe、Et、Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-シクロヘキシル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-シクロプロピル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-モルホリニル、C H₂-ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

20

$R^{1 \cdot 1.1}$ がH、Me、Et、t-Bu、i-Pr、シクロプロピル、CH₂-i-Pr、CH₂-t-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-アゼチンジニル、CH₂-シクロプロピル、CH₂-シクロブチル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、CH₂CH₂OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

$R^{1 \cdot 1.2}$ がH、Me、Et、SO₂Me、SO₂Etであり、又は

30

$R^{1 \cdot 1.1}$ 及び $R^{1 \cdot 1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要によりCH₂OHからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

$R^{1 \cdot 2}$ が

・ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要によりMe、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要によりMeで置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

40

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）

・必要によりNHCOMeで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

$R^{1 \cdot 2.1}$ がH、Meであり、

$R^{1 \cdot 2.2}$ がH、Meであり、

R^2 がCH₂-フェニル又はCH₂-ナフチルから選ばれ、両方とも必要によりCH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^3 がHであり、

50

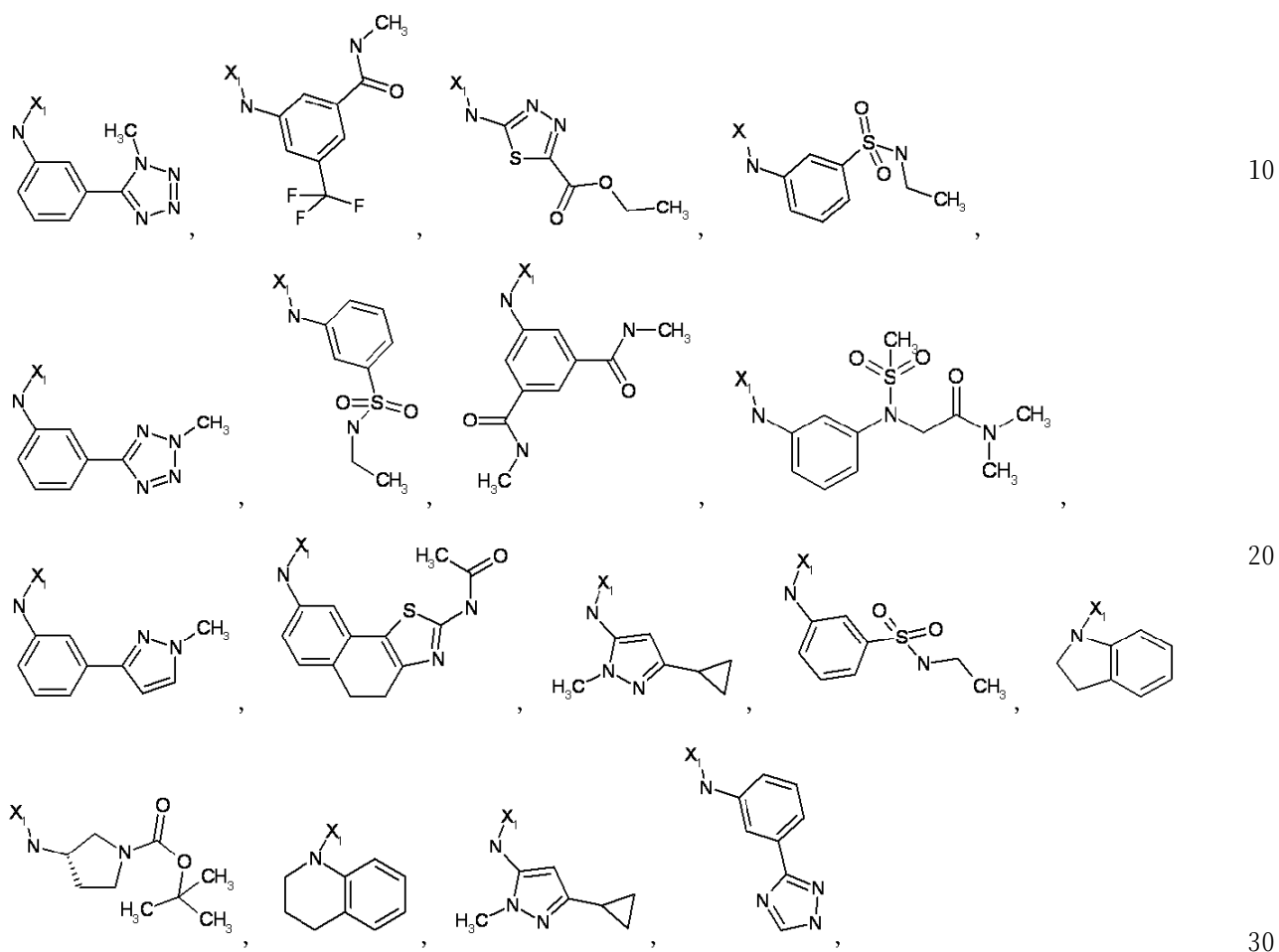
R^4 がHである、請求項1から4のいずれか1項記載の式1の化合物。

【請求項6】

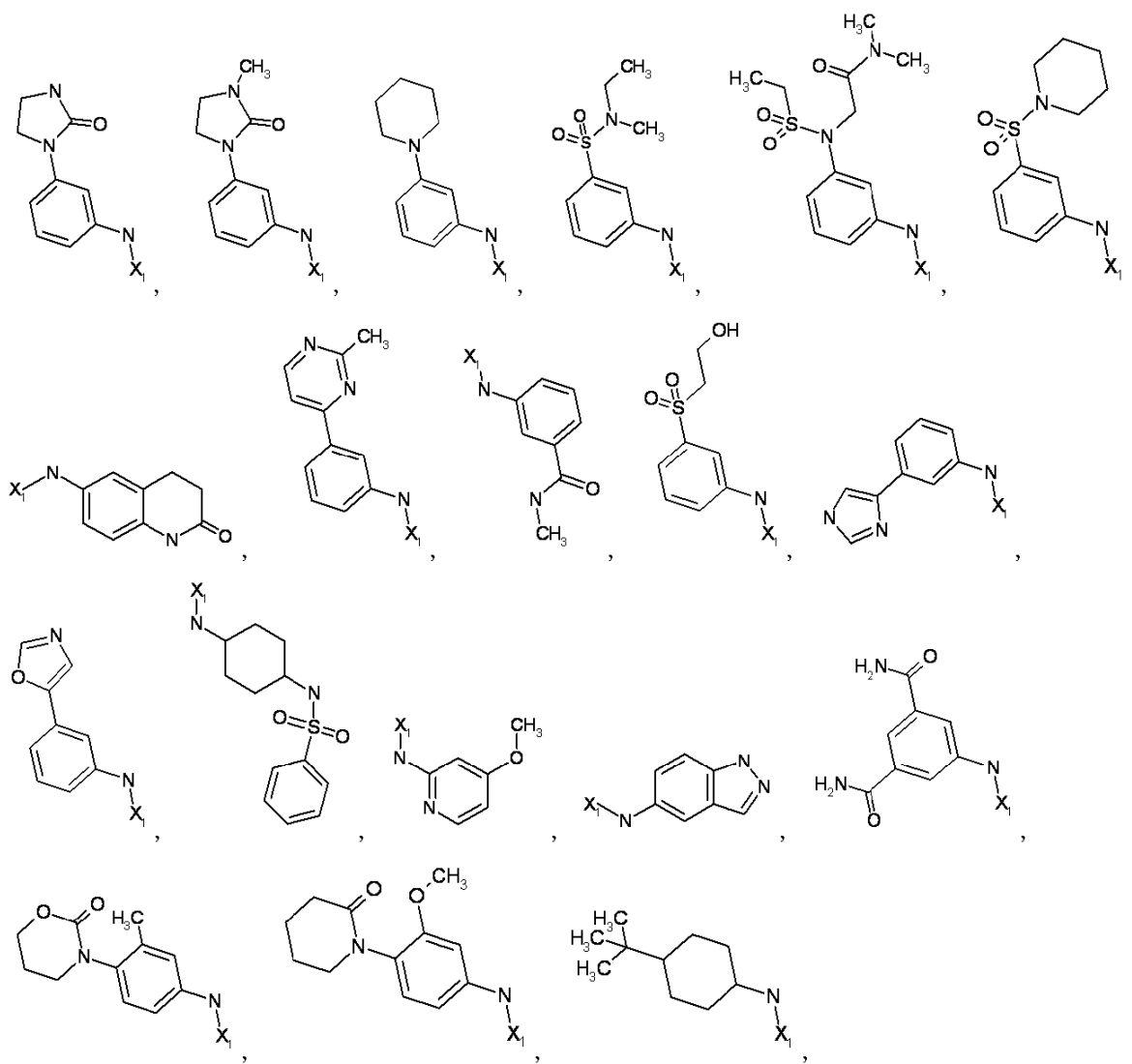
Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が下記の基から選ばれ、

【化2】



【化 3】

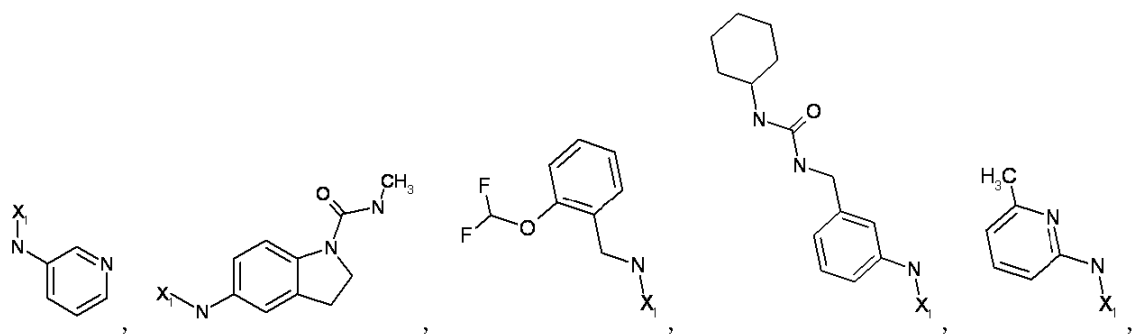


10

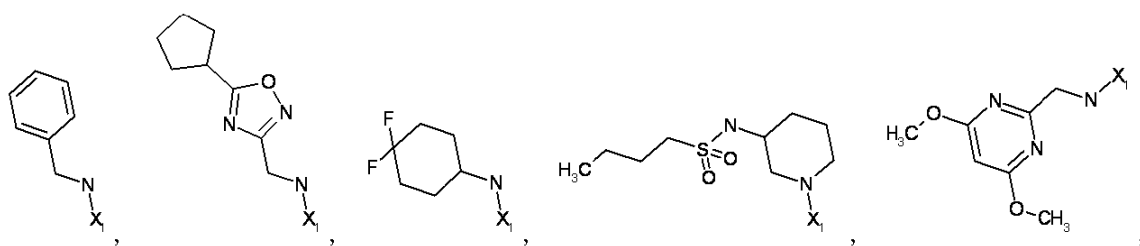
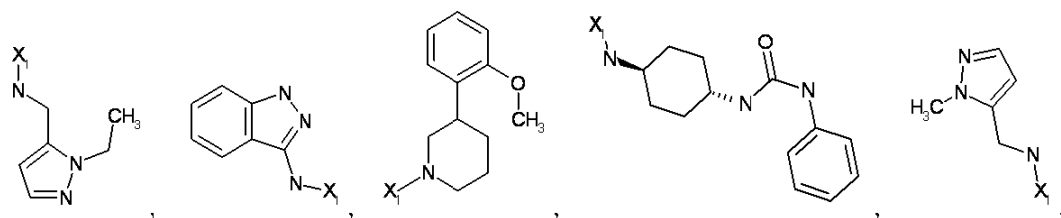
20

30

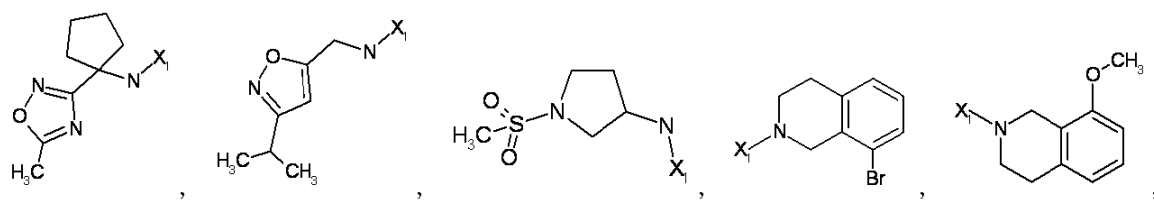
【化 4】



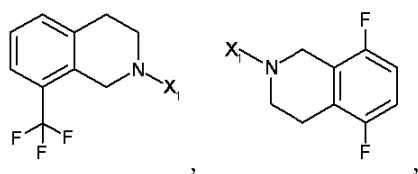
10



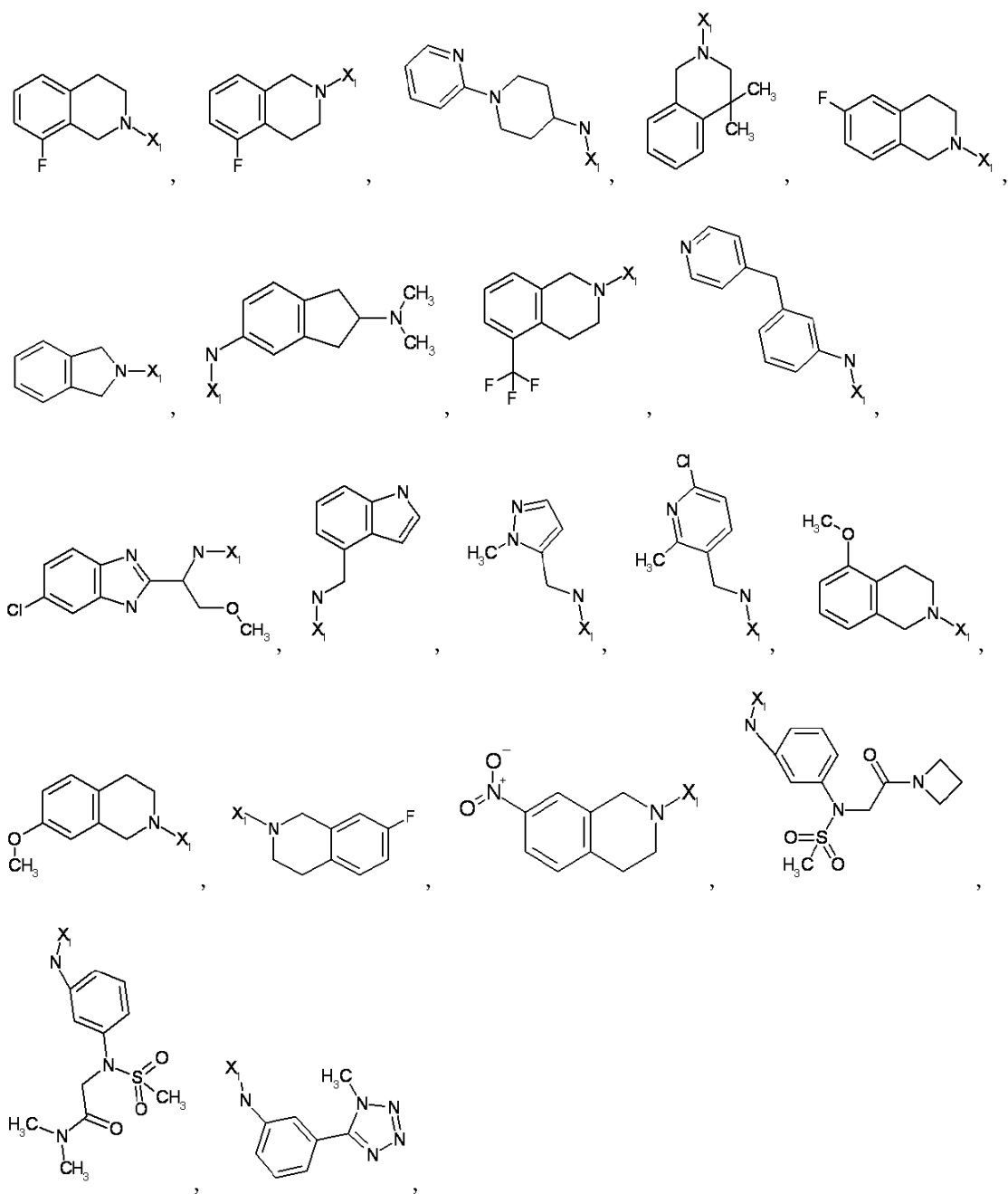
20



30



【化 5】

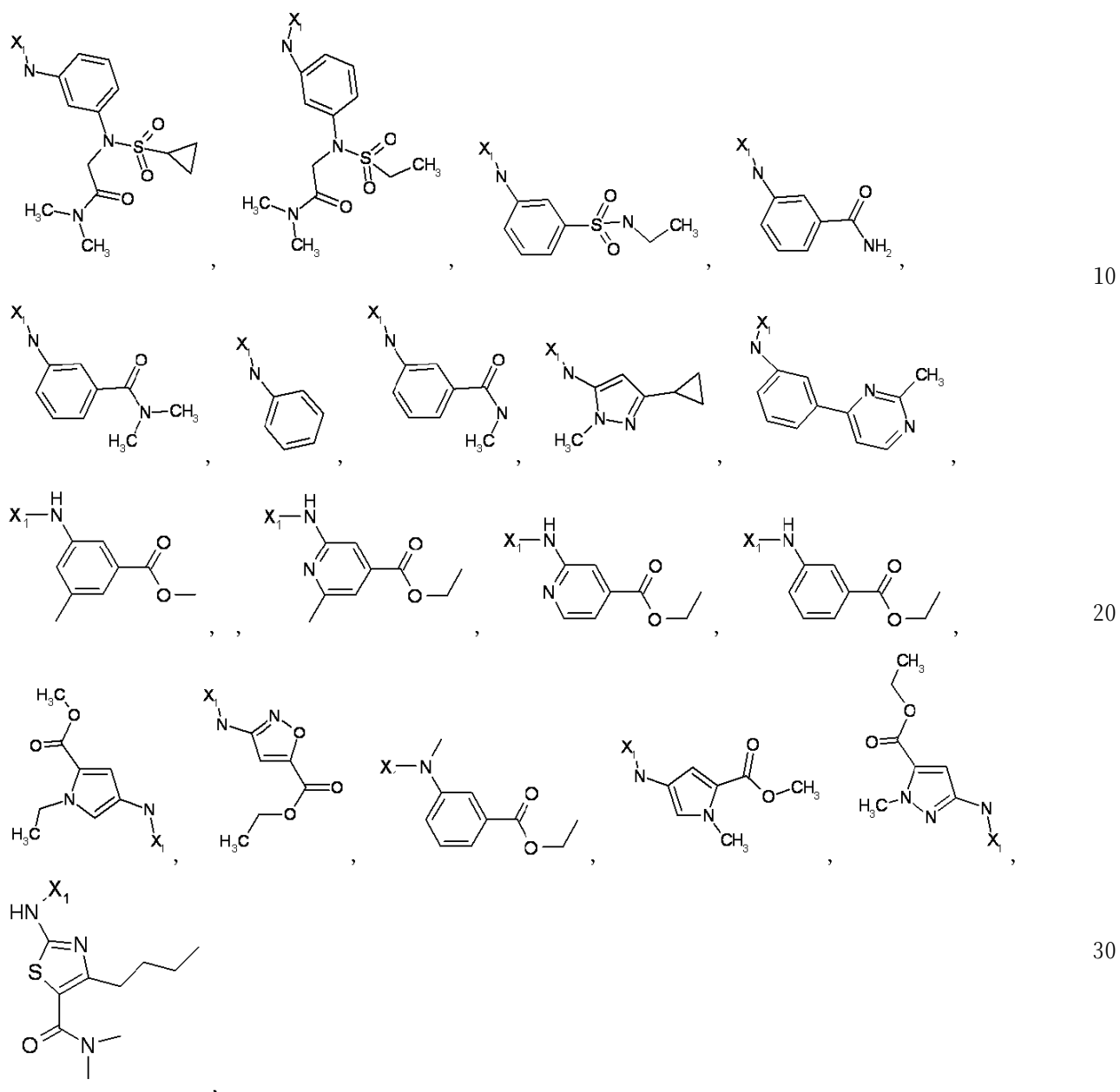


10

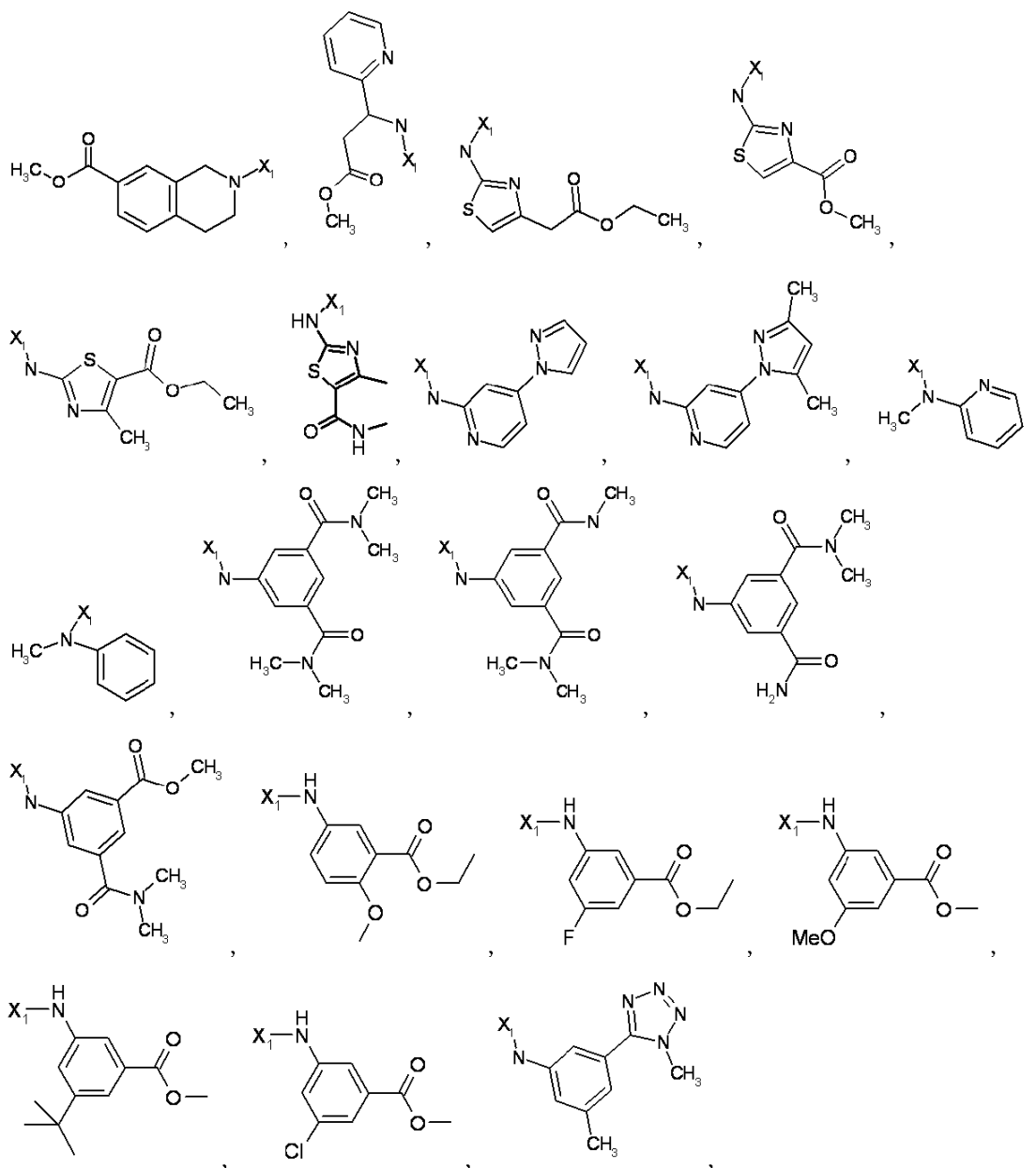
20

30

【化 6】



【化 7】

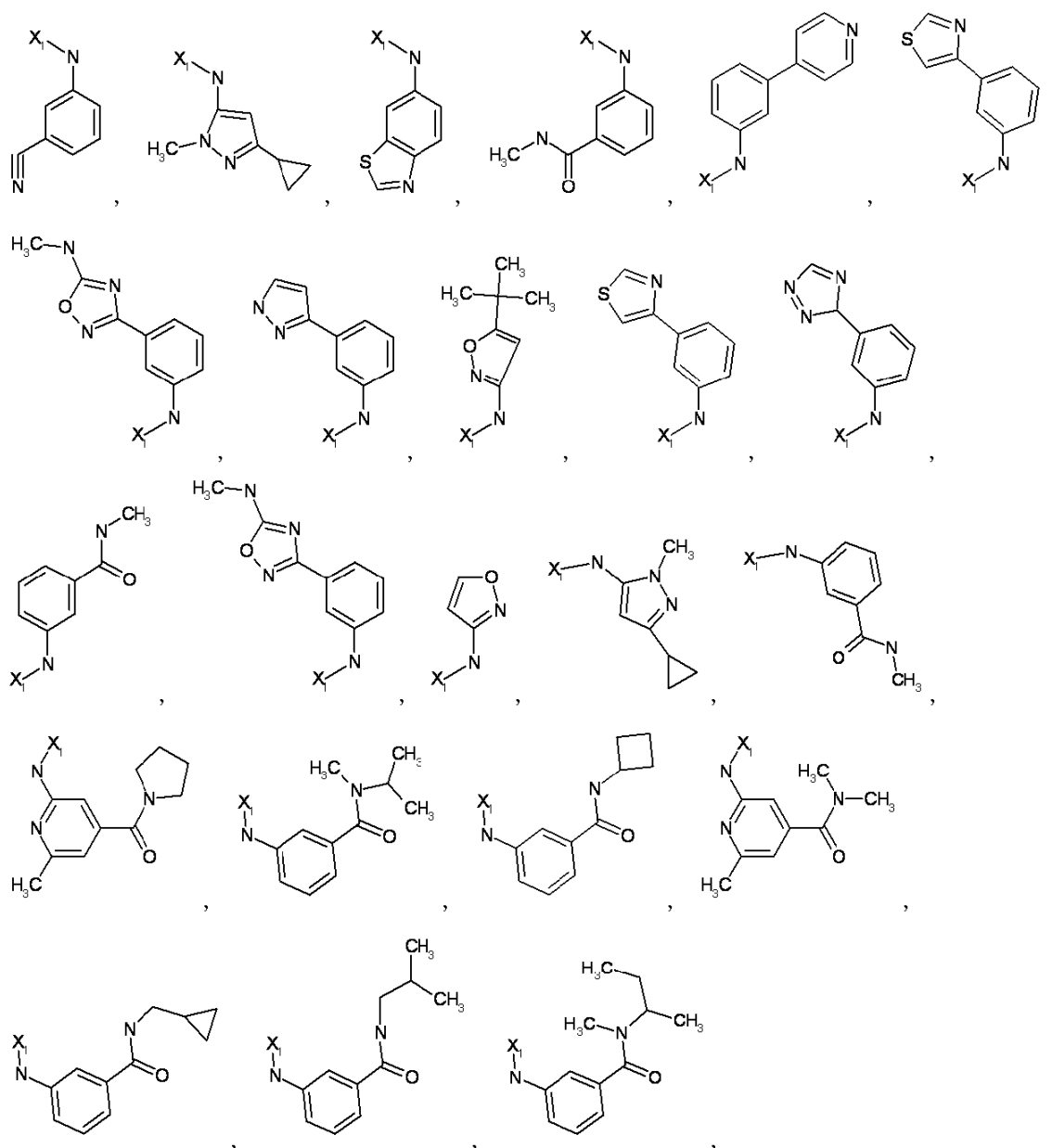


10

20

30

【化 8】

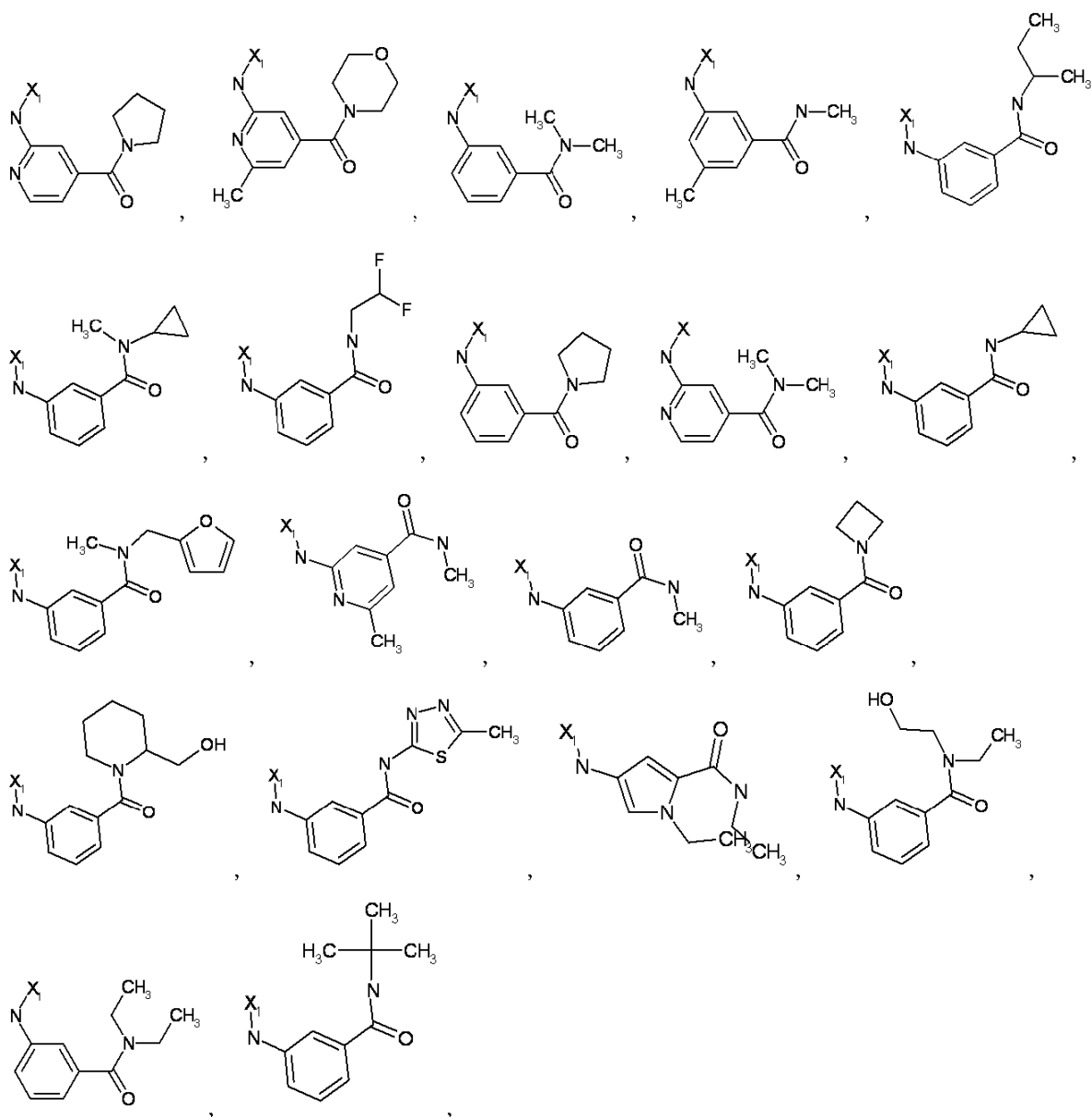


10

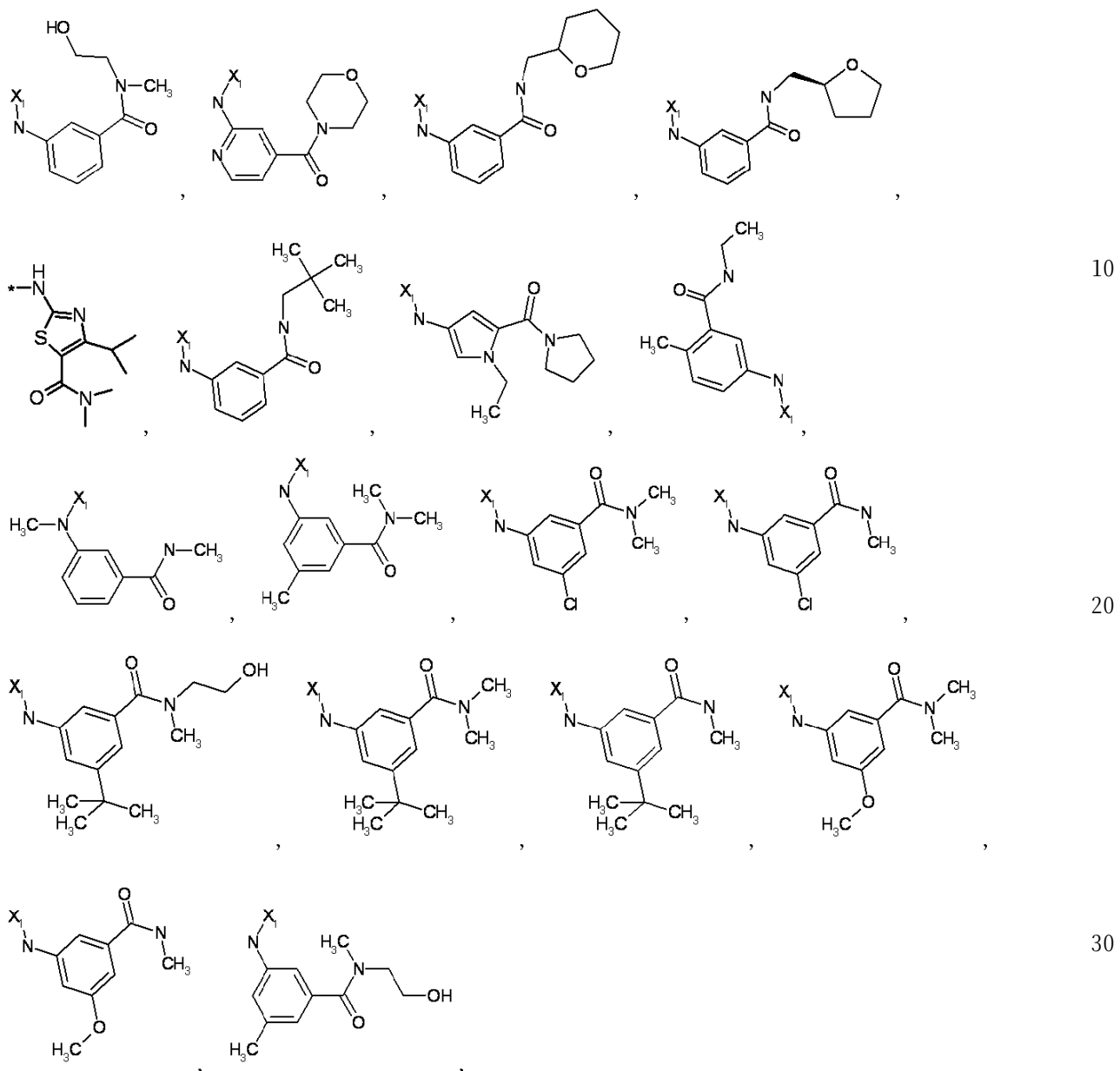
20

30

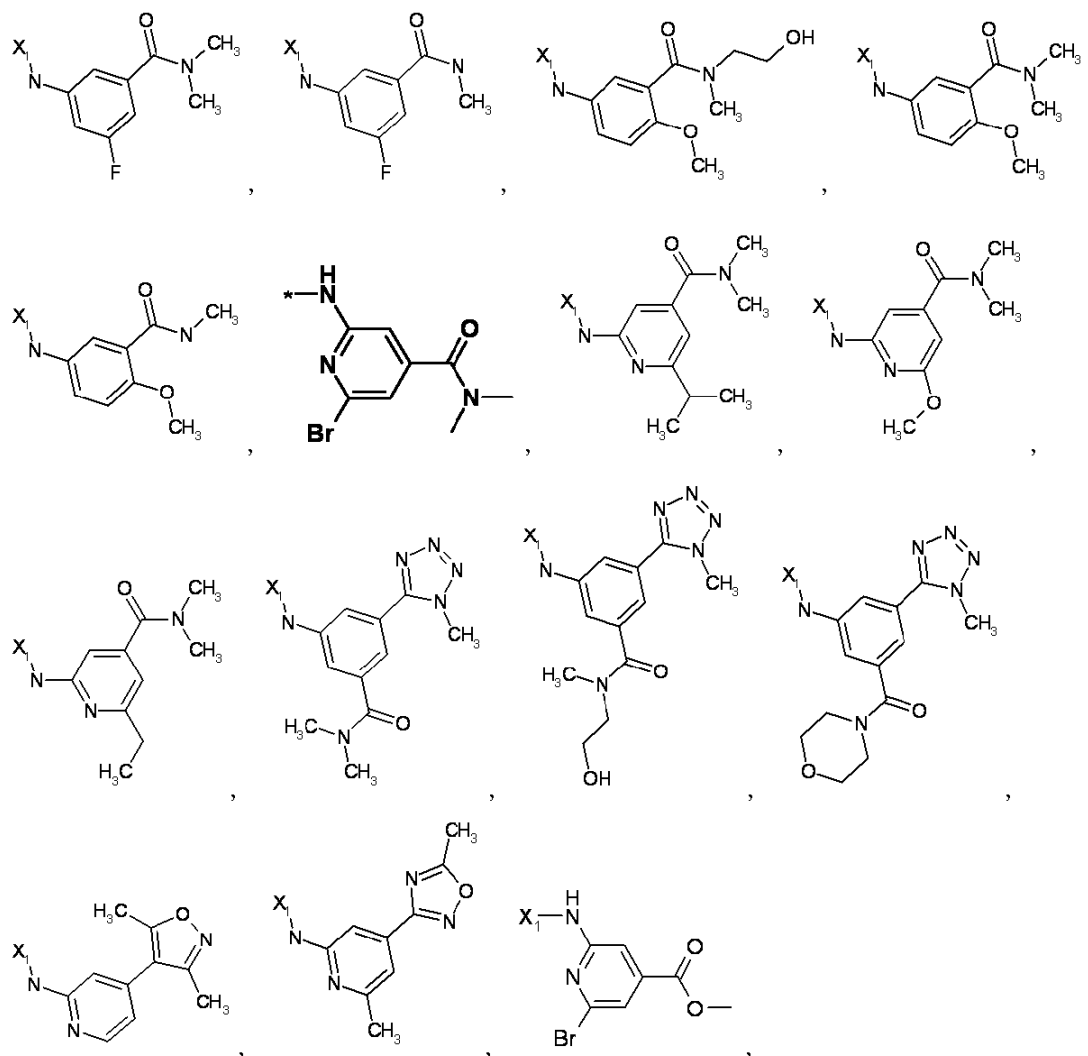
【化 9】



【化 10】



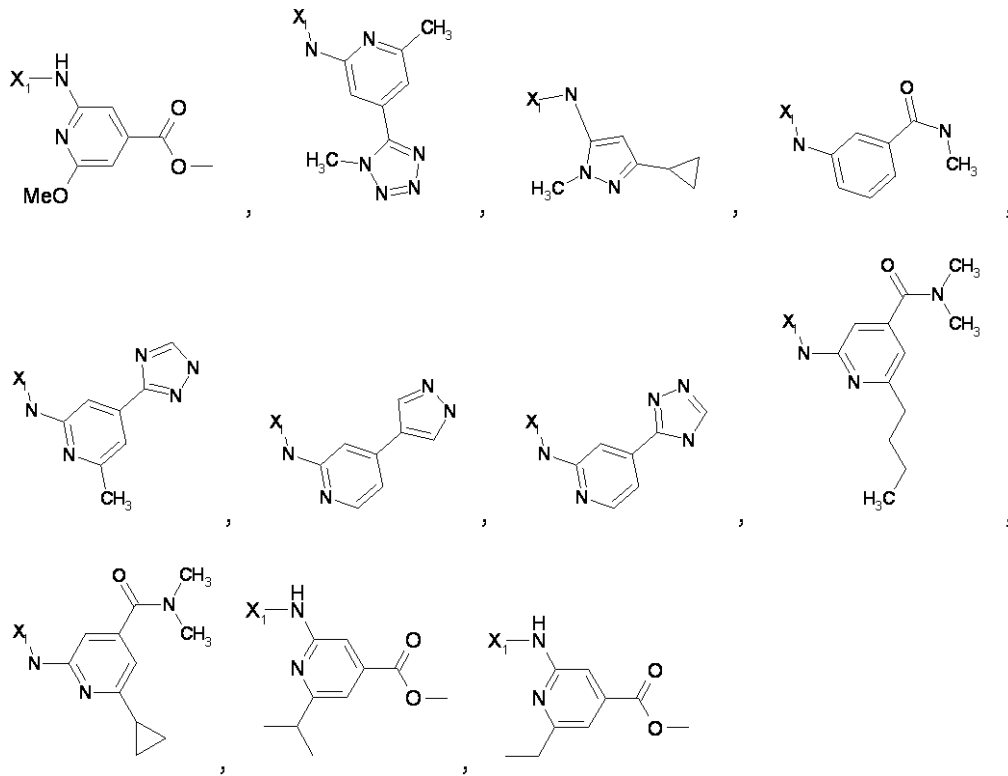
【化 1 1】



10

20

【化 1 2】

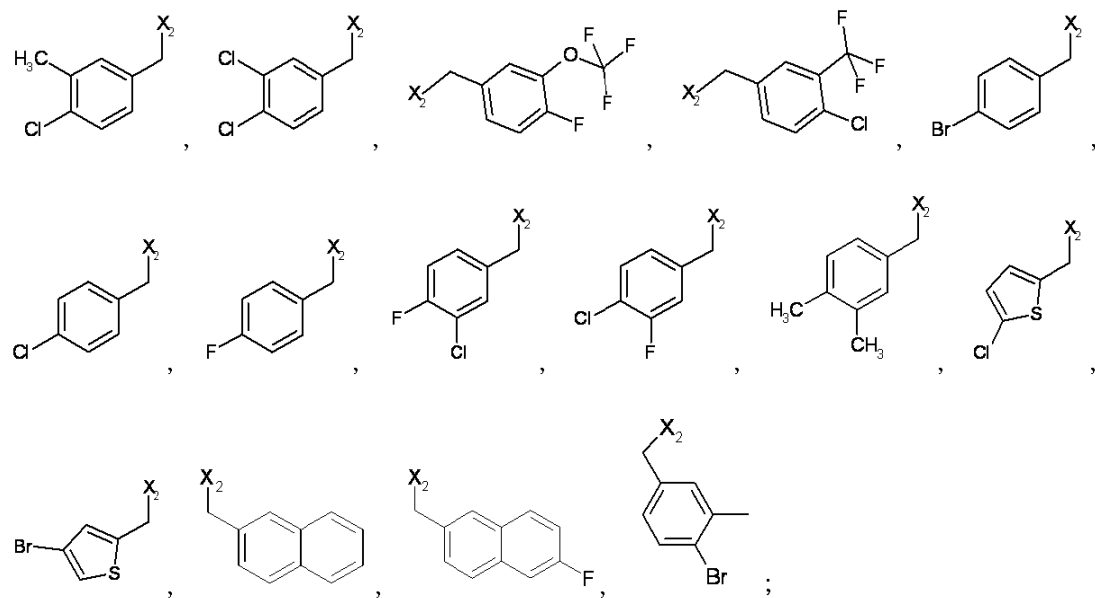


10

20

R^2 が下記の基から選ばれ、

【化 1 3】



30

40

R^3 がHであり、

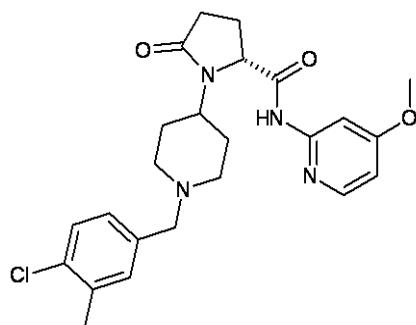
R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒にCH₂-CH₂ 基を形成している、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載の式 1 の化合物。

【請求項 7】

化合物が

【化 1 4】

1.a

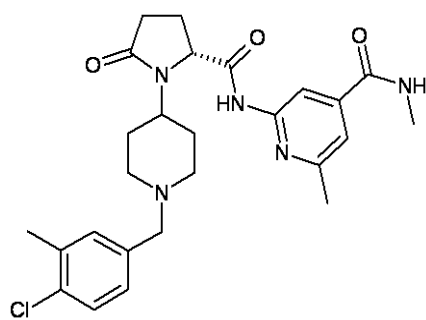
10

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 8】

化合物が

【化 1 5】

1.b

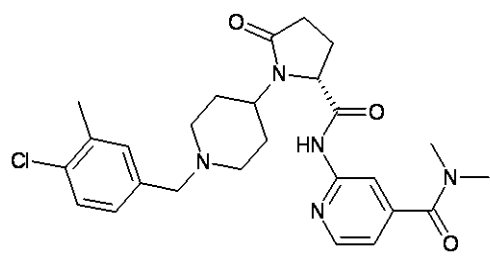
20

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 9】

化合物が

【化 1 6】

1.c

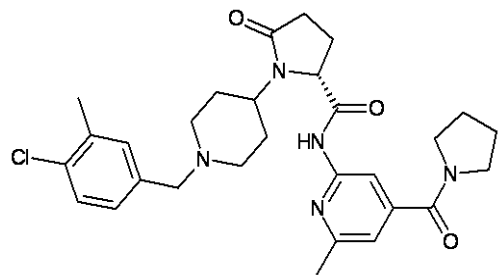
30

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 0】

化合物が

【化 1 7】

1.d

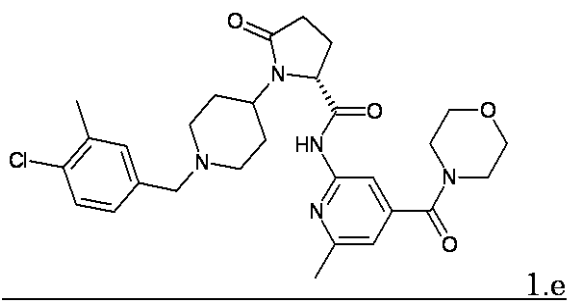
40

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 1】

50

化合物が
【化 1 8】

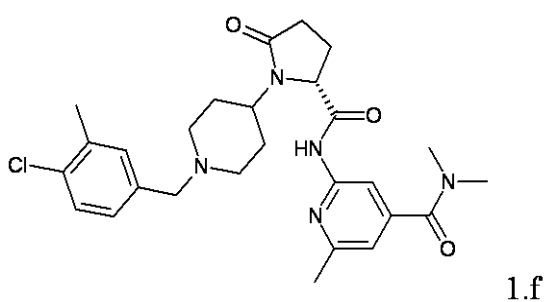


10

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 2】

化合物が
【化 1 9】

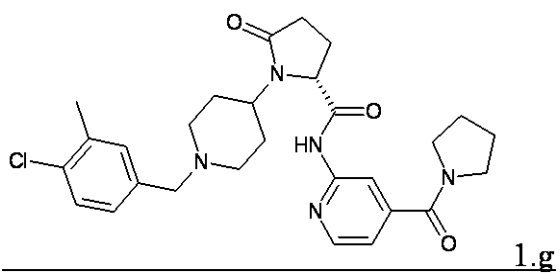


20

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が
【化 2 0】

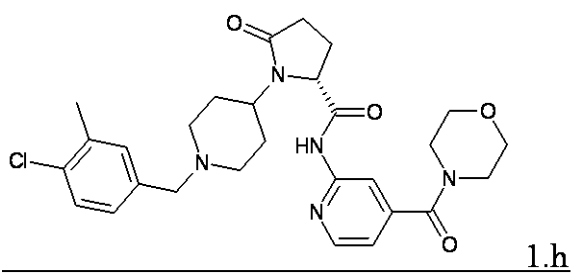


30

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 4】

化合物が
【化 2 1】



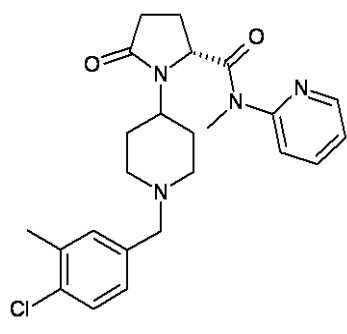
40

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 5】

化合物が

【化 2 2】



1.i

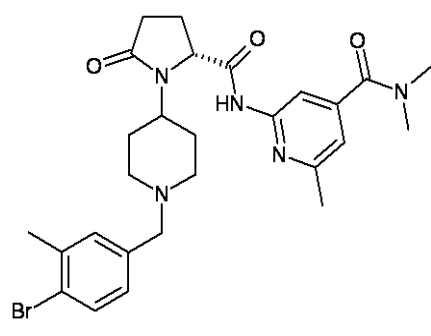
10

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 6】

化合物が

【化 2 3】



1.j

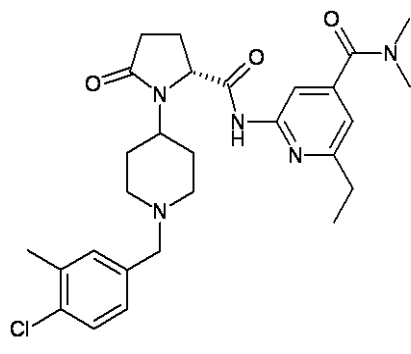
20

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 7】

化合物が

【化 2 4】



1.k

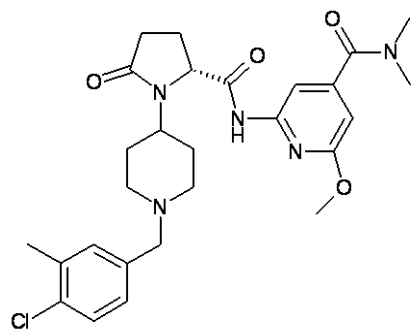
30

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 1 8】

化合物が

【化 2 5】



1.l

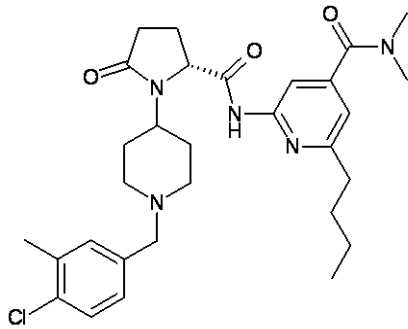
50

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 19】

化合物が

【化 26】



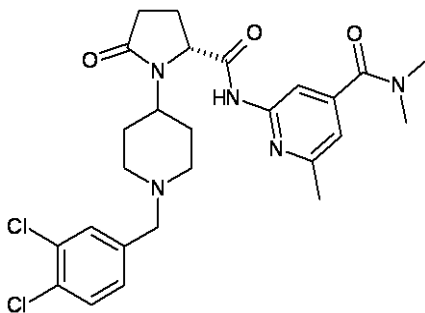
1.m

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 20】

化合物が

【化 27】



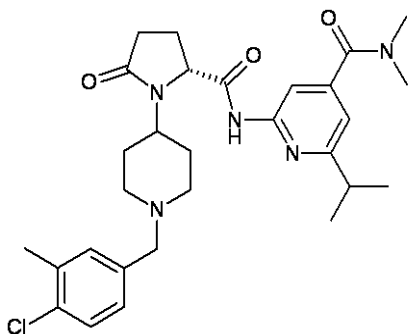
1.n

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 21】

化合物が

【化 28】



1.o

である、請求項1に記載の式1の化合物。

【請求項 22】

化合物が

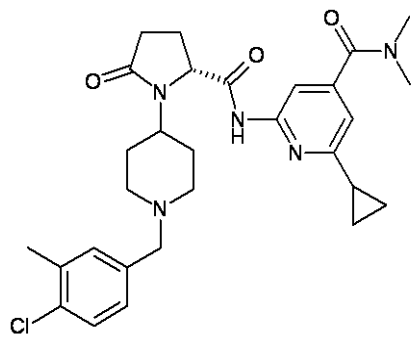
10

20

30

40

【化 29】



10

である、請求項1に記載の式1の化合物。

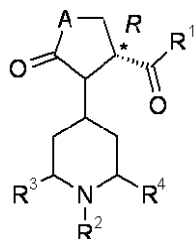
【請求項 23】

式1の化合物が個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態で存在する、請求項1から6のいずれか1項記載の一般式1の化合物。

【請求項 24】

式1の化合物がR-鏡像体

【化 30】



20

R-1

の形態で存在する、請求項1から6のいずれか1項記載の一般式1の化合物。

【請求項 25】

請求項1から24のいずれか1項記載の式1の一種以上の化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

30

【請求項 26】

CCR3 活性インヒビターが治療上の利益を有する疾患の予防及び／又は治療のための薬物の調製のための請求項1から24のいずれか1項記載の式1の化合物の使用。

【請求項 27】

喘息及びアレルギー性疾患、胃腸の炎症性疾患、好酸球疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、慢性関節リウマチ並びにアテローム硬化症の治療のための薬物の調製のための請求項1から24のいずれか1項記載の式1の化合物の使用。

【請求項 28】

異常に高められた新生血管形成による疾患の治療のための薬物の調製のための請求項1から24のいずれか1項記載の式1の化合物の使用。

40

【請求項 29】

請求項1から24のいずれか1項記載の式1の化合物に加えて、ベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、CRTH2 インヒビター、5-LO-インヒビター、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、CCR9 アンタゴニスト及びSYK-インヒビターからなる群から選ばれた医薬活性化合物又は2種又は3種の前記医薬活性化合物の組み合わせを含むことを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

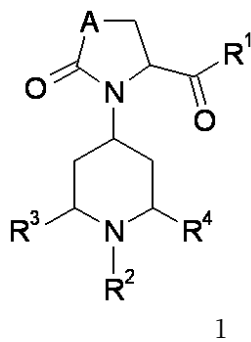
【技術分野】

【0001】

50

本発明の対象は式 1

【化 1】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は明細書に定義されたとおりである)

の新規置換化合物である。本発明の別の目的はCCR 3 のアンタゴニストを提供することであり、更に特別には医薬上許される担体及び治療有効量の本発明の化合物の少なくとも一種又はその医薬上許される塩を含む医薬組成物を提供することである。

【背景技術】

【0002】

ケモカインは分子量 6 - 15 kDa の走化性サイトカインであり、これらは多種の細胞により放出されて、その他の細胞型の中でも、マクロファージ、T リンパ球及び B リンパ球、好酸球、好塩基性細胞並びに好中球を吸引し、活性化する (Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88 (2006) に総説されている)。

20

アミノ酸配列中の最初の二つのシステインが単一アミノ酸 (CXC) により分離されているか、又は隣接している (CC) かに応じて、ケモカインの二つの主要なクラス、CXC 及び CC がある。CXC ケモカイン、例えば、インターロイキン-8 (IL-8)、好中球活性化タンパク質-2 (NAP2) 及びメラノーマ増殖刺激活性タンパク質 (MGSA) が主として好中球及び T リンパ球について走化性であり、一方、CC ケモカイン、例えば、RANTES、MIP-1a、MIP-1、単球走化性タンパク質 (MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、及び MCP-5) 及びエオタキシン (-1、-2、及び -3) が、その他の細胞型の中でも、マクロファージ、T リンパ球、好酸球、マスト細胞、樹状細胞、及び好塩基性細胞について走化性である。また、主要なケモカインサブファミリーのいずれにも入らないケモカインリンホタクチン-1、リンホタクチン-2 (両方とも C ケモカイン)、及びフラクタルキン (CXXXC ケモカイン) が存在する。

30

【0003】

ケモカインは G-タンパク質共役 7 膜貫通ドメインタンパク質 (Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2): 227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007) に総説されている) のファミリーに属する特異性細胞表面受容体 (これらは“ケモカイン受容体”と称される) に結合する。それらの同族体リガンドを結合すると、ケモカイン受容体は関連三量体 G タンパク質により細胞内シグナルを伝達し、その他の応答の中でも、細胞内カルシウム濃度の迅速な増大、G タンパク質の活性化、細胞形状の変化、細胞付着分子の増大された発現、脱顆粒、細胞移動の促進、生存及び増殖をもたらす。下記の特徴的なパターンで CC ケモカインを結合し、又はそれに応答する少なくとも 11 種のヒトケモカイン受容体がある: CCR-1 (もしくは“CKR-1”又は“CC-CKR-1”) [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch ら, Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-2A 及び CCR-2B (もしくは“CKR-2A”/“CKR-2B”又は“CC-CKR-2A”/“CC-CKR-2B”) [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994),

40

50

Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR3 (もしくは"CCR-3"又は"CC-CCR-3") [エオタキシン-1, エオタキシン-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiereら, J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR4 (もしくは"CCR-4"又は"CC-CCR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Powerら, J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR5 (もしくは"CCR-5"又は"CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sansonら, Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); CCR6 (もしくは"CCR-6"又は"CC-CCR-6") [LARC] (Babaら, J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR7 (もしくは"CCR-7"又は"CC-CCR-7") [ELC] (Yoshieら, J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997)); CCR8 (もしくは"CCR-8"又は"CC-CCR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitanoら, J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardiniら, Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR10 (もしくは"CCR-10"又は"CC-CCR-10") [MCP-1, MCP-3] (Boniniら, DNA and Cell Biol., 16, 1249-1256 (1997)); 及びCCR31 (もしくは"CCR-11"又は"CC-CCR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickartら, J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000))。

【0004】

哺乳類ケモカイン受容体に加えて、デコイ受容体CCX-CCR、D6及びDARC/Duffyだけでなく、哺乳類サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス及びポックスウイルスにより発現されるタンパク質は、ケモカイン受容体の結合特性を示す (Wells 及びSchwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)により総説されている)。ヒトCCケモカイン、例えば、RANTES 及びMCP-3は、これらのウイルスによりコードされた受容体によるカルシウムの迅速な動態化を生じ得る。受容体発現は正常な免疫系サーベイランス及び感染に対する応答のサブバージョンを可能にすることにより感染について許容性であり得る。更に、ヒトケモカイン受容体、例えば、CXCR-4、CCR2、CCR3、CCR5及びCCR8は、例えば、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) によるような微生物による哺乳類細胞の感染のためのコレセプターとして作用し得る。

ケモカイン受容体は炎症性、感染性、及び免疫調節の障害及び疾患（喘息及びアレルギー性疾患だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、グレーブ病、慢性閉塞性肺疾患、及びアテローム硬化症を含む）の重要な媒介物質であると示されていた。例えば、ケモカイン受容体CCR3はとりわけ好酸球、好塩基性細胞、TH2細胞、肺胞マクロファージ、マスト細胞、上皮細胞、小グリア細胞、星状細胞及び繊維芽細胞で発現される。CCR3は好酸球をアレルギー性炎症の部位に吸引し、続いてこれらの細胞を活性化するのに重要な役割を果たす。CCR3のケモカインリガンドが細胞内カルシウム濃度の迅速な増大、Gタンパク質の増大されたGTP交換、増大されたERKリン酸化、増進された受容体内在化、好酸球形状変化、細胞付着分子の増大された発現、細胞脱顆粒、及び移動の促進を誘発する。従って、ケモカイン受容体を抑制する薬剤はこのような障害及び疾患に有益であろう。加えて、ケモカイン受容体を抑制する薬剤はまた、例えば、HIVによるCCR3発現細胞の感染をブロックすることにより感染性疾患に有益であり、又はサイトメガロウイルスの如きウイルスによる免疫細胞応答の操作を防止するのに有益であろう。

【0005】

それ故、CCR3は重要な標的であり、CCR3の拮抗作用はおそらく炎症性、好酸球性、免疫調節及び感染性の障害及び疾患の治療に有効である (Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006))。

本件出願の化合物はCCR3-受容体の活性が関係する疾患の予防及び／又は治療のための薬物を製造するのに有益である。呼吸系の病気又は胃腸の病気の多種の炎症性、感染性、

及び免疫調節の障害及び疾患だけでなく、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患（喘息及びアレルギー性疾患を含む）、好酸球性疾患、病原性微生物（定義により、ウイルスを含む）による感染症だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症の予防及び／又は治療のための薬物の製造が好ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

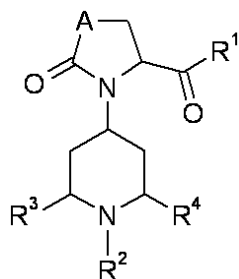
本発明の基礎となる課題は好ましくは軽減された副作用を有する、新規CCR3アンタゴニストの提供であった。驚くことに、式1の置換ピペリジンが副作用、例えば、Watson P S, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006)により記載されたようなノルエピネフリン (NET)、ドーパミン (DAT)もしくはセロトニン吸収トランスポーター (5-HTT)の抑制、又はDe Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211 (2005)により記載されたような5HT2A、5HT2CもしくはドーパミンD2受容体の抑制、又はDe Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)により記載されたようなhERGチャンネルの抑制、或いはアルファ1Bアドレナリン作用受容体の抑制をそれ程有しない、CCR3アンタゴニストとして高度に適していることがわかった。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の実施態様は式1の化合物である。

【化2】



1

【0008】

式中、

AはCH₂、O又はN-C₁₋₆-アルキルであり、

R¹は

- ・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、
- ・NHR^{1.2}、NMeR^{1.2}、
- ・NHCH₂-R^{1.3}、

・NH-C₃₋₆-シクロアルキル（必要により1個の炭素原子が窒素原子により置換されていてもよく、その環が必要によりC₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NHSO₂-フェニル、NH CONH-フェニル、ハロゲン、CN、SO₂-C₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・C₉又は10-二環式環（1個又は2個の炭素原子が窒素原子により置換されており、かつその環系が窒素原子を介して式1の基本構造に結合されており、またその環系が必要によりC₁₋₆-アルキル、COO-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、NO₂、ハロゲン、CN、NHSO₂-C₁₋₆-アルキル、メトキシ-フェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NHCH(ピリジニル)CH₂COO-C₁₋₆-アルキル、NHCH(CH₂O-C₁₋₆-アルキル)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりハロゲン又はCNで置換されていてもよい）、又は

- ・1-アミノシクロペンチル（必要によりメチル-オキサジアゾールで置換されていて

もよい)

から選ばれ、

$R^{1.1}$ はフェニルであり、必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニレン-OH、 C_{2-6} -アルキニレン-OH、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、CN、CO-ピリジニル、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $N(SO_2-C_{1-6}-アルキル)(CH_2CON(C_{1-4}-アルキル)_2)$ 、O- C_{1-6} -アルキル、O-ピリジニル、 SO_2-C_{1-6} -アルキル、 SO_2-C_{1-6} -アルキレン-OH、 SO_2-C_{3-6} -シクロアルキル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NH-C_{1-6} -アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル又は複素環（必要により C_{1-6} -アルキル、 NHC_{1-6} -アルキル及び=Oからなる群から選ばれた1個もしくは2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

10

【0009】

$R^{1.1.1}$ はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 C_{1-6} -アルキレン-OH 又はチアジアゾリル（必要により C_{1-6} -アルキルで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ はH、 C_{1-6} -アルキル、 SO_2C_{1-6} -アルキルであり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ は一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のN又はOを含んでもよく、必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-4} -アルキレン-OH、OH、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、又は

20

$R^{1.1}$ はフェニルであり、2個の隣接残基と一緒に5員又は6員炭素環式芳香族環又は非芳香族環を形成しており、必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、S、又は SO_2 を含んでもよく、その環が必要により C_{1-4} -アルキル又は=Oで置換されていてもよく、

$R^{1.2}$ は

・ヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2COO-C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、O- C_{1-6} -アルキル、ハロゲン、CN、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 又はヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

30

・ヘテロアリール（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、2個のN、O、S又は SO_2 を含む5員又は6員炭素環式非芳香族環で置換されていてもよい）、

・芳香族又は非芳香族 C_9 又は 10 -二環式環（1個又は2個の炭素原子がN、O又はSにより置換されており、夫々が必要により $N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 $CONH-C_{1-6}$ -アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、複素環式非芳香族環、

・必要により $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

40

から選ばれ、

【0010】

$R^{1.2.1}$ はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-フェニル、 C_{1-4} -アルキレン-フラニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-O- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル又は5員もしくは6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又は SO_2 を含んでもよく、必要により4-シクロプロピルメチル-ピペラジニルで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.2.2}$ はH、 C_{1-6} -アルキルであり、

50

$R^{1.2.3}$ は5員又は6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又は SO_2 を含んでもよい）であり、

$R^{1.3}$ はフェニル、ヘテロアリール又はインドリルから選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリールからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 は C_{1-6} -アルキレン-フェニル、 C_{1-6} -アルキレン-ナフチル、及び C_{1-6} -アルキレン-ヘテロアリールからなる群から選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個、2個又は3個の残基で置換されていてもよく、

R^3 はH、 C_{1-6} -アルキルであり、

R^4 はH、 C_{1-6} -アルキルであり、又は

R^3 及び R^4 は一緒に CH_2-CH_2 基を形成している。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はN- C_{1-4} -アルキルであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、

・ $NHCH_2-R^{1.3}$

から選ばれ、

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニレン-OH、 C_{2-6} -アルキニレン-OH、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、CN、CO-ピリジニル、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $N(SO_2-C_{1-6}-アルキル)(CH_2CON(C_{1-4}-アルキル)_2)$ 、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、O-ピリジニル、 SO_2-C_{1-6} -アルキル、 SO_2-C_{1-6} -アルキレン-OH、 SO_2-C_{3-6} -シクロアルキル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NH-C_{1-6} -アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル又は複素環（必要により C_{1-6} -アルキル、 NHC_{1-6} -アルキル、 $=O$ からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 C_{1-6} -アルキレン-OH又はチアジャゾリル（必要により C_{1-6} -アルキルで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 SO_2C_{1-6} -アルキルであり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のN又はOを含んでもよく、必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-4} -アルキレン-OH、OH、 $=O$ からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、又は

$R^{1.1}$ がフェニルであり、2個の隣接残基が一緒に5員又は6員炭素環式芳香族又は非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、S、又は SO_2 を含んでもよく、その環が必要により C_{1-4} -アルキル又は $=O$ で置換されていてもよい）を形成しており、

【0012】

$R^{1.2}$ が

・ヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2COO-C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、ハロゲン、CN、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 又はヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

い)、

・ヘテロアリール（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、2個のN、O、S又はSO₂を含む5員又は6員炭素環式非芳香族環で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^{1.2.1}がH、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキレン-フェニル、C₁₋₄-アルキレン-フラニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキレン-O-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル又は5員もしくは6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又はSO₂を含んでもよく、必要により4-シクロプロピルメチル-ピペラジニルで置換されていてもよい）であり、

10

R^{1.2.2}がH、C₁₋₆-アルキルであり、

R^{1.2.3}が5員又は6員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又はSO₂を含んでもよい）であり、

R^{1.3}がフェニル、ヘテロアリール又はインドリルから選ばれ、夫々必要によりC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリールからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、好ましくはR^{1.3}がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、フェニル、ピロリジニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

20

R²がC₁₋₆-アルキレン-フェニル、C₁₋₆-アルキレン-ナフチル、及びC₁₋₆-アルキレン-チオフェニルからなる群から選ばれ、夫々必要によりC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個、2個又は3個の残基で置換されていてもよく、

R³がH、C₁₋₄-アルキルであり、

R⁴がH、C₁₋₄-アルキルであり、又は

R³ 及びR⁴が一緒にCH₂-CH₂ 基を形成している、式1の化合物である。

【0013】

本発明の別の実施態様は

AがCH₂、O又はN-C₁₋₄-アルキルであり、

30

R¹ が

・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、

から選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニレン-OH、C₂₋₆-アルキレン-OH、CH₂CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CH₂NHCONH-C₃₋₆-シクロアルキル、CN、CO-ピリジニル、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COO-C₁₋₆-アルキル、N(SO₂-C₁₋₆-アルキル)(CH₂CON(C₁₋₄-アルキル)₂)、O-C₁₋₆-アルキル、O-ピリジニル、SO₂-C₁₋₆-アルキル、SO₂-C₁₋₆-アルキレン-OH、SO₂-C₃₋₆-シクロアルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NH-C₁₋₆-アルキル、SO₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル又は複素環（必要によりC₁₋₆-アルキル、NHC₁₋₆-アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

40

R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、CH₂CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CH₂CO-アゼチンジニル、C₁₋₆-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、C₁₋₆-アルキレン-OH又はチアジャゾリル（必要によりC₁₋₆-アルキルで置換されていてもよい）であり、

【0014】

R^{1.1.2}がH、C₁₋₆-アルキル、SO₂C₁₋₆-アルキルであり、又は

R^{1.1.1} 及びR^{1.1.2} が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のN又はOを含んでもよく、必要によりC₁₋₆-アルキル、C₁₋₄-

50

アルキレン-OH、OH、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)を形成しており、又は

$R^{1.1}$ がフェニルであり、2個の隣接残基が一緒に5員又は6員炭素環式芳香族又は非芳香族環(必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、S、又は SO_2 を含んでもよく、その環が必要により C_{1-4} -アルキル又は=Oで置換されていてもよい)を形成しており、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル、 C_{1-6} -アルキレン-ナフチル、及び C_{1-6} -アルキレン-チオフェニルからなる群から選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、O- C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個、2個又は3個の残基で置換されていてもよく、

R^3 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、

R^4 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0015】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はN- C_{1-4} -アルキルであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、

から選ばれ、

$R^{1.2}$ が

・ヘテロアリール(必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2COO-C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、O- C_{1-6} -アルキル、ハロゲン、CN、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 又はヘテロアリール(必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・ヘテロアリール(必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、2個のN、O、S又は SO_2 を含む5員又は6員炭素環式非芳香族環で置換されていてもよい)

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル(夫々必要によりN(C_{1-6} -アルキル) $_2$ 、 $CONH-C_{1-6}$ -アルキル、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、ピペリジニル、

・必要により $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

から選ばれ、

$R^{1.2.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-フェニル、 C_{1-4} -アルキレン-フラニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-O- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル又は5員もしくは6員炭素環式非芳香族環(必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又は SO_2 を含んでもよく、必要により4-シクロプロピルメチル-ピペラジニルで置換されていてもよい)であり、

$R^{1.2.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.2.3}$ が5員又は6員炭素環式非芳香族環(必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1個又は2個のN、O、S、又は SO_2 を含んでもよい)であり、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル、 C_{1-6} -アルキレン-ナフチル、及び C_{1-6} -アルキレン-チオフェニルからなる群から選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、O- C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個、2個又は3個の残基で置換されていてもよく、

R^3 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、

R^4 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、又は

10

20

30

40

50

R^3 及び R^4 が一緒に $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 基を形成している、式 1 の化合物である。

【0016】

本発明の別の実施態様は

A が CH_2 、O 又は N-C_{1-4} -アルキルであり、

R^1 が

・ $\text{NHR}^{1.2}$ 、 $\text{NMeR}^{1.2}$ 、

から選ばれ、

$R^{1.2}$ が

・ ヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、 $\text{COR}^{1.2.3}$ 、 COO-C_{1-6} -アルキル、 CONH_2 、 O-C_{1-6} -アルキル、ハロゲン、CN、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 又はヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてよい）からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてよい）、

10

・ ヘテロアリール（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、2 個の N、O、S 又は SO_2 を含む 5 員又は 6 員炭素環式非芳香族環で置換されていてよい）から選ばれ、

$R^{1.2.1}$ が H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-フェニル、 C_{1-4} -アルキレン-フラニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン- O-C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル又は 5 員もしくは 6 員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1 個又は 2 個の N、O、S、又は SO_2 を含んでもよく、必要により 4-シクロプロピルメチル-ピペラジニルで置換されていてよい）であり、

20

$R^{1.2.2}$ が H、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.2.3}$ が 5 員又は 6 員炭素環式非芳香族環（必要により互いに独立にその環の炭素原子を置換する、1 個又は 2 個の N、O、S、又は SO_2 を含んでもよい）であり、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル、 C_{1-6} -アルキレン-ナフチル、及び C_{1-6} -アルキレン-チオフェニルからなる群から選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた 1 個、2 個又は 3 個

30

の残基で置換されていてよく、

R^3 が H、 C_{1-4} -アルキルであり、

R^4 が H、 C_{1-4} -アルキルであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 基を形成している、式 1 の化合物である。

【0017】

本発明の別の実施態様は

A が CH_2 、O 又は N-C_{1-4} -アルキルであり、

R^1 が

・ $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$

から選ばれ、

40

$R^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} -ハロアルキル、フェニル、ピロリジニルからなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてよく、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル、 C_{1-6} -アルキレン-ナフチル、及び C_{1-6} -アルキレン-チオフェニルからなる群から選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた 1 個、2 個又は 3 個

の残基で置換されていてよく、

R^3 が H、 C_{1-4} -アルキルであり、

50

R^4 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、又は
 R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0018】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はN- C_{1-4} -アルキルであり、

R^1 が

- ・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、
- ・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、
- ・ $NHCH_2-R^{1.3}$ 、

・ $NH-C_{3-6}$ -シクロアルキル（必要により1個の炭素原子が窒素原子により置換されていてもよく、その環が必要により C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} -アルキル、 $NHSO_2$ -フェニル、 $NHCONH$ -フェニル、ハロゲン、CN、 SO_2-C_{1-6} -アルキル、 $COO-C_{1-6}$ -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ C_9 又は 10 -二環式環（1個又は2個の炭素原子が窒素原子により置換されており、かつその環系が窒素原子を介して式1の基本構造に結合されており、またその環系が必要により C_{1-6} -アルキル、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、O- C_{1-6} -アルキル、 NO_2 、ハロゲン、CN、 $NHSO_2-C_{1-6}$ -アルキル、メトキシ-フェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ $NHCH$ (ピリジニル) CH_2COO-C_{1-6} -アルキル、 $NHCH(CH_2O-C_{1-6}-アルキル)$ -ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりClで置換されていてもよい）、又は

・ 1-アミノシクロペンチル（必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい）

から選ばれ、

【0019】

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、O- C_{1-6} -アルキル、 SO_2-C_{1-6} -アルキル、 SO_2-C_{1-6} -アルキレン-OH、 SO_2-C_{3-6} -シクロアルキル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NH-C_{1-6} -アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、ハロゲン、CN、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル又は複素環（必要により C_{1-6} -アルキル、 $NHC_{1-6}-アルキル$ 、 $=O$ からなる群から選ばれた1個もしくは2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 C_{1-6} -アルキレン-OH 又はチアジアゾリル（必要により C_{1-6} -アルキルで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 SO_2C_{1-6} -アルキルであり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

$R^{1.2}$ が

・ ヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $CH_2COO-C_{1-6}-アルキル$ 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、O- C_{1-6} -アルキル、ハロゲン、CN、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はヘテロアリール（必要により C_{1-6} -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要により $N(C_{1-6}-アルキル)_2$ 、 $CONH-C_{1-6}-アルキル$ 、 $=O$ からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ 必要によりピリジニルで置換されていてもよい、ピペリジニル、

・ 必要により $NHCO-C_{1-6}$ -アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフ

10

20

30

40

50

ト[2, 1-d]チアゾール

から選ばれ、

【0020】

$R^{1.2.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.2.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルであり、

$R^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル又は C_{1-6} -アルキレン-ナフチル（両方とも必要により C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -チオフェニル（必要によりハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^3 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、

R^4 がH、 C_{1-4} -アルキルであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0021】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、

・ $NHCH_2-R^{1.3}$ 、

・ NH-シクロヘキシル（必要により C_{1-4} -アルキル、 $NHSO_2$ -フェニル、 $NHCONH$ -フェニル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ NH-ピロリジニル（必要により SO_2-C_{1-4} -アルキル、 $COO-C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ ピペリジニル（必要により $NHSO_2-C_{1-4}$ -アルキル、*m*-メトキシフェニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ ジヒドロ-インドリル、ジヒドロ-イソインドリル、テトラヒドロ-キノリニル又はテトラヒドロ-イソキノリニル（必要により C_{1-4} -アルキル、 $COO-C_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 NO_2 、ハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ $NHCH$ (ピリジニル) CH_2COO-C_{1-4} -アルキル、 $NHCH(CH_2O-C_{1-4}$ -アルキル)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりClで置換されていてもよい）、又は

・ 必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい、1-アミノシクロペンチル

から選ばれ、

【0022】

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要により C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 $CH_2CON(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 SO_2-C_{1-4} -アルキル、 SO_2-C_{1-4} -アルキレン-OH、 SO_2-C_{3-6} -シクロアルキル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NH-C_{1-4} -アルキル、 $SO_2N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、ハロゲン、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要により C_{1-4} -アルキル、 NHC_{1-4} -アルキル、 $=O$ からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 CH_2CON (

10

20

30

40

50

C_{1-4} -アルキル)₂、 CH_2CO -アゼチンジニル、 C_{1-4} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 C_{1-4} -アルキレン-OH又はチアジアゾリル（必要により C_{1-4} -アルキルで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{1-4} -アルキルであり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

$R^{1.2}$ が

・ピリジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要により C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CH_2COO - C_{1-4} -アルキル、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 COO - C_{1-4} -アルキル、 $CONH_2$ 、 O - C_{1-4} -アルキル、ハロゲン、 CO -ピロリジニル、 CO -モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要により C_{1-4} -アルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要により $N(C_{1-4}$ -アルキル)₂、 $CONH$ - C_{1-4} -アルキル、 $=O$ からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、ピペリジニル、

・必要により $NHCO$ - C_{1-4} -アルキルで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

【0023】

$R^{1.2.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキルであり、

$R^{1.2.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキルであり、

$R^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要により C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 O - C_{1-4} -アルキル、 O - C_{1-4} -ハロアルキルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 が C_{1-6} -アルキレン-フェニル又は C_{1-6} -アルキレン-ナフチル（両方とも必要により C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 O - C_{1-4} -ハロアルキル、ハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -チオフェニル（必要によりハロゲンからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0024】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ 、

・ $NHCH_2-R^{1.3}$ 、

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、NH-ピペリジニル、

・NH-シクロヘキシル（必要によりt-Bu、 $NHSO_2$ -フェニル、 $NHCONH$ -フェニル、Fからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NH-ピロリジニル（必要により SO_2Me 、 COO -t-Buからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ピペリジニル（必要により $NHSO_2$ -n-Bu、m-メトキシフェニルからなる群から選ばれ

10

20

30

40

50

た1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・ジヒドロ-インドリル、ジヒドロ-イソインドリル、テトラヒドロ-キノリニル又はテトラヒドロ-イソキノリニル(必要によりMe、COOMe、CF₃、OMe、NO₂、F、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・NHCH(ピリジニル)CH₂COOMe、NHCH(CH₂OMe)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基(必要によりClで置換されていてもよい)、又は

・必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい、1-アミノシクロペンチルから選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-シクロヘキシル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-シクロプロピル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル(夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

【0025】

R^{1.1.1}がH、Me、Et、t-Bu、i-Pr、シクロプロピル、CH₂-i-Pr、CH₂-t-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-アゼチンジニル、CH₂-シクロプロピル、CH₂-シクロブチル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、CH₂CH₂OH又はチアジアゾリル(必要によりMeで置換されていてもよい)であり、

R^{1.1.2}がH、Me、Et、SO₂Me、SO₂Etであり、又は

R^{1.1.1}及びR^{1.1.2}と一緒に4員、5員又は6員炭素環式環(必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要によりCH₂OHからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)を形成しており、

R^{1.2}が

・ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル(必要によりMe、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(夫々必要によりMeで置換されていてもよい)からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル(夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)

・必要によりNHCOMeで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾールから選ばれ、

R^{1.2.1}がH、Meであり、

R^{1.2.2}がH、Meであり、

R^{1.3}がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりMe、Et、Pr、シクロペンチル、OMe、OCHF₂からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R²がCH₂-フェニル又はCH₂-ナフチル(両方とも必要によりCH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、又はCH₂-チオフェニル(必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)から選ばれ、

R³がHであり、

R⁴がHであり、又は

10

20

30

40

50

R^3 及び R^4 が一緒に $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 基を形成している、式 1 の化合物である。

【0026】

本発明の別の実施態様は

A が CH_2 、O 又は NMe であり、

R^1 が

- ・ $\text{NHR}^{1.1}$
- ・ $\text{NHR}^{1.2}$

から選ばれ、

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要により Me、Et、Pr、Bu、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2NHCONH -シクロヘキシル、CN、 $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NH_2 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要により Me、NHMe、=O からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよく、

10

【0027】

$R^{1.1.1}$ が H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、シクロプロピル、 CH_2 -i-Pr、 CH_2 -t-Bu、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 又はチアジアゾリル（必要により Me で置換されていてもよい）であり、

20

$R^{1.1.2}$ が H、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に 4 員、5 員又は 6 員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1 個の O を含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

$R^{1.2}$ が

・ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要により Me、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、 CH_2COOEt 、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、COOMe、COOEt、 CONH_2 、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要により Me で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）、

30

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要により NMe₂、CONHMe、=O からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよい）

・必要により NHCOMe で置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

から選ばれ、

$R^{1.2.1}$ が H、Me であり、

$R^{1.2.2}$ が H、Me であり、

40

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチルから選ばれ、両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Et からなる群から選ばれた 1 個又は 2 個の残基で置換されていてもよく、

R^3 が H であり、

R^4 が H である、式 1 の化合物である。

【0028】

本発明の別の実施態様は

A が CH_2 、O 又は NMe であり、

R^1 が

- ・ $\text{NHR}^{1.1}$ 、NMe $R^{1.1}$ 、
- ・ $\text{NHR}^{1.2}$ 、NMe $R^{1.2}$ 、

50

・ $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$

から選ばれ、

$\text{R}^{1.1}$ がフェニルであり、必要によりMe、Et、Pr、Bu、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2NHCONH -シクロヘキシル、CN、 $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NHet 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

10

$\text{R}^{1.1.1}$ がH、Me、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、 CH_2 -Pr、 CH_2 -Bu、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

$\text{R}^{1.1.2}$ がH、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、又は

$\text{R}^{1.1.1}$ 及び $\text{R}^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

【0029】

$\text{R}^{1.2}$ が

20

・ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要によりMe、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、 CH_2COOEt 、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、COOMe、COOEt、 CONH_2 、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要によりMeで置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）

・必要によりNHCOMeで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

30

から選ばれ、

$\text{R}^{1.2.1}$ がH、Meであり、

$\text{R}^{1.2.2}$ がH、Meであり、

$\text{R}^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオキサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりMe、Et、Pr、シクロペンチル、OMe、 OCHF_2 からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル（両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

40

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 基を形成している、式1の化合物である。

【0030】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $\text{NHR}^{1.1}$ 、 $\text{NMeR}^{1.1}$ 、

から選ばれ、

50

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -シクロヘキシル、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、Me、Et、Bu、Pr、シクロプロピル、 CH_2 -Pr、 CH_2 -Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 CH_2CH_2OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル（両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0031】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

から選ばれ、

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -シクロヘキシル、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Cl、CO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、Me、Et、Bu、Pr、シクロプロピル、 CH_2 -Pr、 CH_2 -Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 CH_2CH_2OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、又は

$R^{1.1.1}$ 及び $R^{1.1.2}$ が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要により CH_2OH からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

R^2 が以下に示される表1中のおりに定義され、

R^3 がHであり、

R^4 がHである、式1の化合物である。

【0032】

本発明の別の実施態様は

10

20

30

40

50

A がCH₂、O 又はNMeであり、

R¹ が

・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、

から選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-シクロヘキシル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、SO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-シクロプロピル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NHEt、SO₂NMeEt、F、Cl、CO-モルホリニル、CH₂-ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、かつ

10

R^{1.1.1} 及びR^{1.1.2} が一緒に4員、5員又は6員炭素環式環（必要によりその環の炭素原子を置換する、1個のOを含んでもよく、必要によりCH₂OHからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）を形成しており、

R²が以下に示される表1中のおりに定義され、

R³ がHであり、

R⁴ がHである、式1の化合物である。

【0033】

本発明の別の実施態様は

20

A がCH₂、O 又はNMeであり、

R¹ が

・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、

から選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、CF₃、CH₂CONMe₂、CH₂NHCONH-シクロヘキシル、CN、CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}、COOMe、COOEt、OMe、F、Clからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^{1.1.1}がH、Me、Et、Bu、Pr、シクロプロピル、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-アゼチンジニル、CH₂-シクロプロピル、CH₂-シクロブチル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、CH₂CH₂OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

30

R^{1.1.2}がH、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et であり、

R²が以下に示される表1中のおりに定義され、

R³ がHであり、

R⁴ がHである、式1の化合物である。

【0034】

本発明の別の実施態様は

A がCH₂、O 又はNMeであり、

R¹ が

・NHR^{1.1}、NMeR^{1.1}、

から選ばれ、

R^{1.1}がフェニルであり、必要によりSO₂Me、SO₂CH₂CH₂OH、SO₂Et、SO₂-シクロプロピル、SO₂-ピペリジニル、SO₂NHEt、SO₂NMeEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^{1.1.1}がH、Me、Et、Bu、Pr、シクロプロピル、CH₂-Pr、CH₂-Bu、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CHF₂、CH₂CONMe₂、CH₂CO-アゼチンジニル、CH₂-シクロプロピル、CH₂-シクロブチル、CH₂-ピラニル、CH₂-テトラヒドロフラニル、CH₂-フラニル、CH₂CH₂OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

R^{1.1.2}がH、Me、Et、SO₂Me、SO₂Et であり、

R²が以下に示される表1中のおりに定義され、

50

R^3 がHであり、

R^4 がHである、式1の化合物である。

【0035】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ 、

から選ばれ、

$R^{1.1}$ がフェニルであり、必要によりMe、Et、t-Bu、 CF_3 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NHCONH$ -シクロヘキシル、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 SO_2Me 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2Et 、 SO_2 -シクロプロピル、 SO_2 -ピペリジニル、 SO_2NHEt 、 SO_2NMeEt 、F、Clからなる群から選ばれた1個の残基、更にCO-モルホリニル、 CH_2 -ピリジニル、又はイミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジナニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル（夫々必要によりMe、NHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.1.1}$ がH、Me、Et、Bu、Pr、シクロプロピル、 CH_2 -Pr、 CH_2 -Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2CO -アゼチンジニル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2 -ピラニル、 CH_2 -テトラヒドロフラニル、 CH_2 -フラニル、 CH_2CH_2OH 又はチアジアゾリル（必要によりMeで置換されていてもよい）であり、

$R^{1.1.2}$ がH、Me、Et、 SO_2Me 、 SO_2Et であり、

R^2 が以下に示される表1中のとおりに定義され、

R^3 がHであり、

R^4 がHである、式1の化合物である。

【0036】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$

から選ばれ、

$R^{1.2}$ が

・ピリジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（必要によりMe、Et、Pr、Bu、シクロプロピル、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、COOMe、COOEt、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要によりMeで置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・必要によりNHCOMeで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

から選ばれ、

$R^{1.2.1}$ がH、Meであり、

$R^{1.2.2}$ がH、Meであり、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル（両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0037】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$

から選ばれ、

$R^{1.2}$ がピリジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チア
ゾリル、チアジアゾリルから選ばれ、必要によりMe、Et、n-Pr、i-Pr、Bu、シクロプロピ
ル、 CH_2COOEt 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル
、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、
オキサジアゾリル（夫々必要によりMeで置換されていてもよい）からなる群から選ばれた
1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

$R^{1.2.1}$ がH、Meであり、

$R^{1.2.2}$ がH、Meであり、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル（両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、B
r、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -
チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換され
ていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0038】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・ $NHCH_2-R^{1.3}$

から選ばれ、

$R^{1.3}$ がフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、インドリル又はオ
キサジアゾリルから選ばれ、夫々必要によりMe、Et、Pr、シクロペンチル、OMe、 $OCHF_2$
からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよく、

R^2 が CH_2 -フェニル又は CH_2 -ナフチル（両方とも必要により CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、B
r、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又は CH_2 -
チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換され
ていてもよい）から選ばれ、

R^3 がHであり、

R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

【0039】

本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が

・必要によりピリジニルで置換されていてもよい、NH-ピペリジニル、

・NH-シクロヘキシル（必要によりt-Bu、 $NHSO_2$ -フェニル、 $NHCONH$ -フェニル、Fから
なる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NH-ピロリジニル（必要により SO_2Me 、 $COO-t-Bu$ からなる群から選ばれた1個又は2
個の残基で置換されていてもよい）、

・ピペリジニル（必要により $NHSO_2$ -n-Bu、m-メトキシフェニルからなる群から選ば
れた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ジヒドロ-インドリル、ジヒドロ-イソインドリル、テトラヒドロ-キノリニル又はテトラヒドロ-イソキノリニル（必要によりMe、COOMe、CF₃、OMe、NO₂、F、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・NHCH(ピリジニル)CH₂COOMe、NHCH(CH₂OMe)-ベンゾイミダゾリルから選ばれた基（必要によりClで置換されていてもよい）、又は

・必要によりメチル-オキサジアゾリルで置換されていてもよい、1-アミノシクロペンチル

から選ばれ、

R² がCH₂-フェニル又はCH₂-ナフチル（両方とも必要によりCH₃、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、Etからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、又はCH₂-チオフェニル（必要によりCl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）から選ばれ、

R³ がHであり、

R⁴ がHであり、又は

R³ 及びR⁴が一緒にCH₂-CH₂ 基を形成している、式1の化合物である。

【0040】

本発明の別の実施態様はAがCH₂、O又はNMeであり、R¹ がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R² が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ が であり、かつR^{1.2}が

・ピリジニル（必要によりMe、Et、i-Pr、n-Bu、シクロプロピル、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Br、CO-ピロリジニル、CO-モルホリニル又はピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（夫々必要によりMeで置換されていてもよい）からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ピロリル（必要によりMe、Et、COOMe、COOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ピラゾリル（必要によりMe、Et、シクロプロピル、COOEt、CO-ピロリジニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・イソオキサゾリル（必要によりt-Bu、COOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

チアゾリル（必要によりMe、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CH₂COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2} からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・チアジアゾリル（必要によりCOOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル（夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=O からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

・必要によりNHCOMeで置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-ナフト[2,1-d]チアゾール

から選ばれ、かつ

R^{1.2.1}がH又はMeであり、

R^{1.2.2}がH又はMeである、式1の化合物である。

【0041】

本発明の別の実施態様はAがCH₂、O又はNMeであり、R¹ がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R² が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ が であり、かつR^{1.2}が

・ピリジニル（必要によりMe、Et、i-Pr、n-Bu、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい）、

、

・ピロリル（必要によりMe、Et、COOMe、COOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の

残基で置換されていてもよい)、

・ピラゾリル (必要によりMe、Et、シクロプロピル、COOEt、CO-ピロリジニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・イソオキサゾリル (必要によりt-Bu、COOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・チアゾリル (必要によりMe、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2} からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・チアジアゾリル (必要によりCOOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)、

・ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル (夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=O からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい)

から選ばれ、かつ

R^{1.2.1}がH又はMeであり、

R^{1.2.2}がH又はMeである、式1の化合物である。

【0042】

本発明の別の実施態様は

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R² が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がピリジニル (必要によりMe、Et、i-Pr、n-Bu、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}、COOMe、COOEt、CONH₂、OMe、Cl、Brからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹ がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がピロリル (必要によりMe、Et、COOMe、COOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がピラゾリル (必要によりMe、Et、シクロプロピル、COOEt、CO-ピロリジニルからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がイソオキサゾリル (必要によりt-Bu、COOEからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がチアゾリル (必要によりMe、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR^{1.2.1}R^{1.2.2} からなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がチアジアゾリル (必要によりCOOEtからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeであり、

・AがCH₂、O又はNMeであり、R¹がNHR^{1.2}、NMeR^{1.2} から選ばれ、R²が以下に示される表1中のとおりに定義され、R³ がHであり、R⁴ がHであり、R^{1.2}がベンゾチアゾリル、インダゾリル、ジヒドロ-インドリル、インダニル、テトラヒドロ-キノリニル (夫々必要によりNMe₂、CONHMe、=Oからなる群から選ばれた1個又は2個の残基で置換されていてもよい) であり、R^{1.2.1} がH又はMeであり、かつR^{1.2.2}がH又はMeである、式1の化合物である。

10

20

30

40

50

【0043】

本発明の別の実施態様は $R^{1,3}$ が

- ・必要により $OCHF_2$ で置換されていてもよい、フェニル、
- ・必要によりMe又はEtで置換されていてもよい、ピラゾリル、
- ・必要によりPrで置換されていてもよい、イソオキサゾリル、
- ・必要により2個のOMeで置換されていてもよい、ピリミジニル、
- ・インドリル、
- ・必要によりシクロペンチルで置換されていてもよい、オキサジアゾリル

から選ばれる以外は、全ての基が先に定義されたとおりである、式1の化合物である。

本発明の別の実施態様はAが CH_2 である以外は、全ての基が先に定義されたとおりである、式1の化合物である。 10

本発明の別の実施態様はAがOである以外は、全ての基が先に定義されたとおりである、式1の化合物である。

本発明の別の実施態様はAがNMeである以外は、全ての基が先に定義されたとおりである、式1の化合物である。

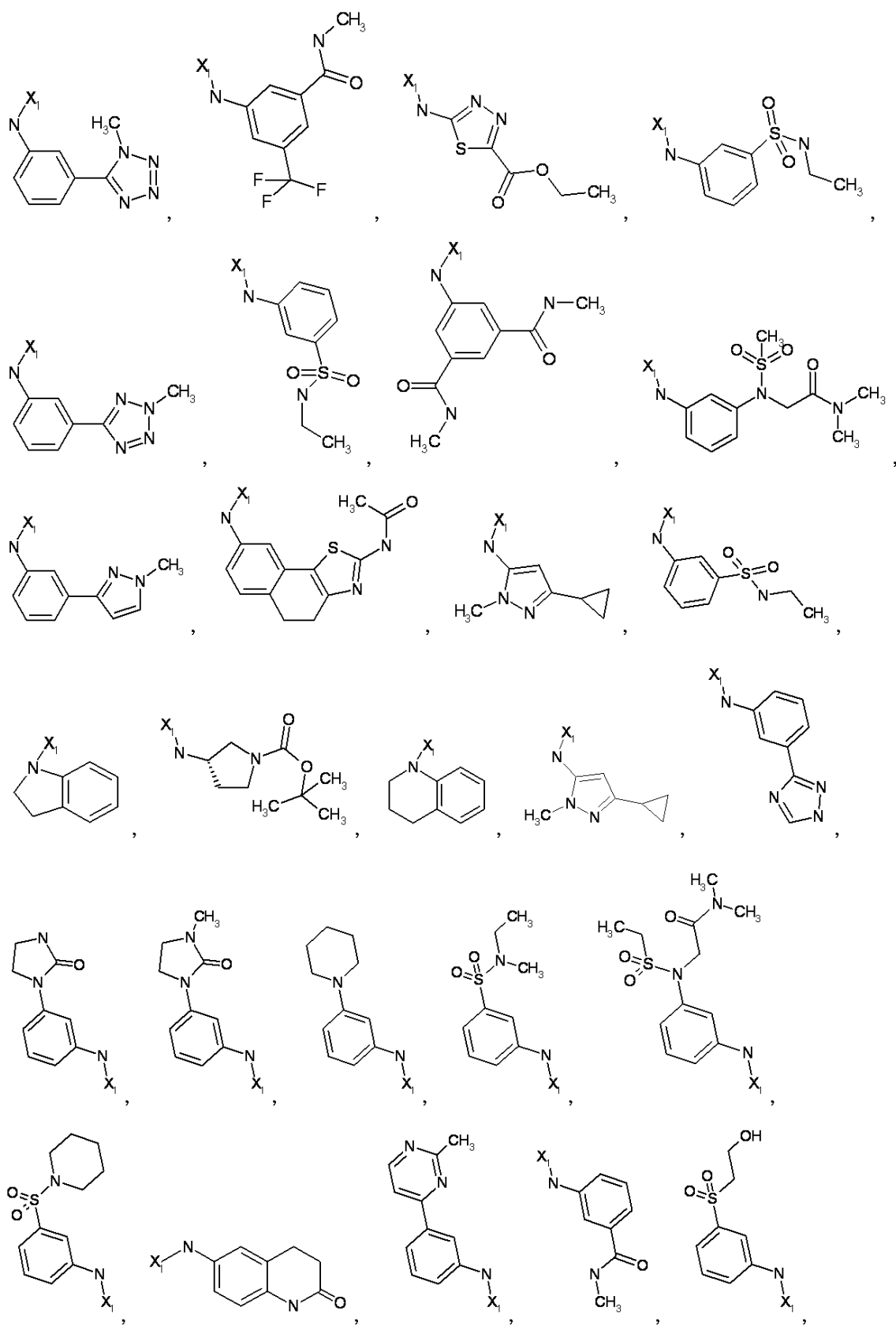
本発明の別の実施態様は

Aが CH_2 、O又はNMeであり、

R^1 が下記の式の基から選ばれ、

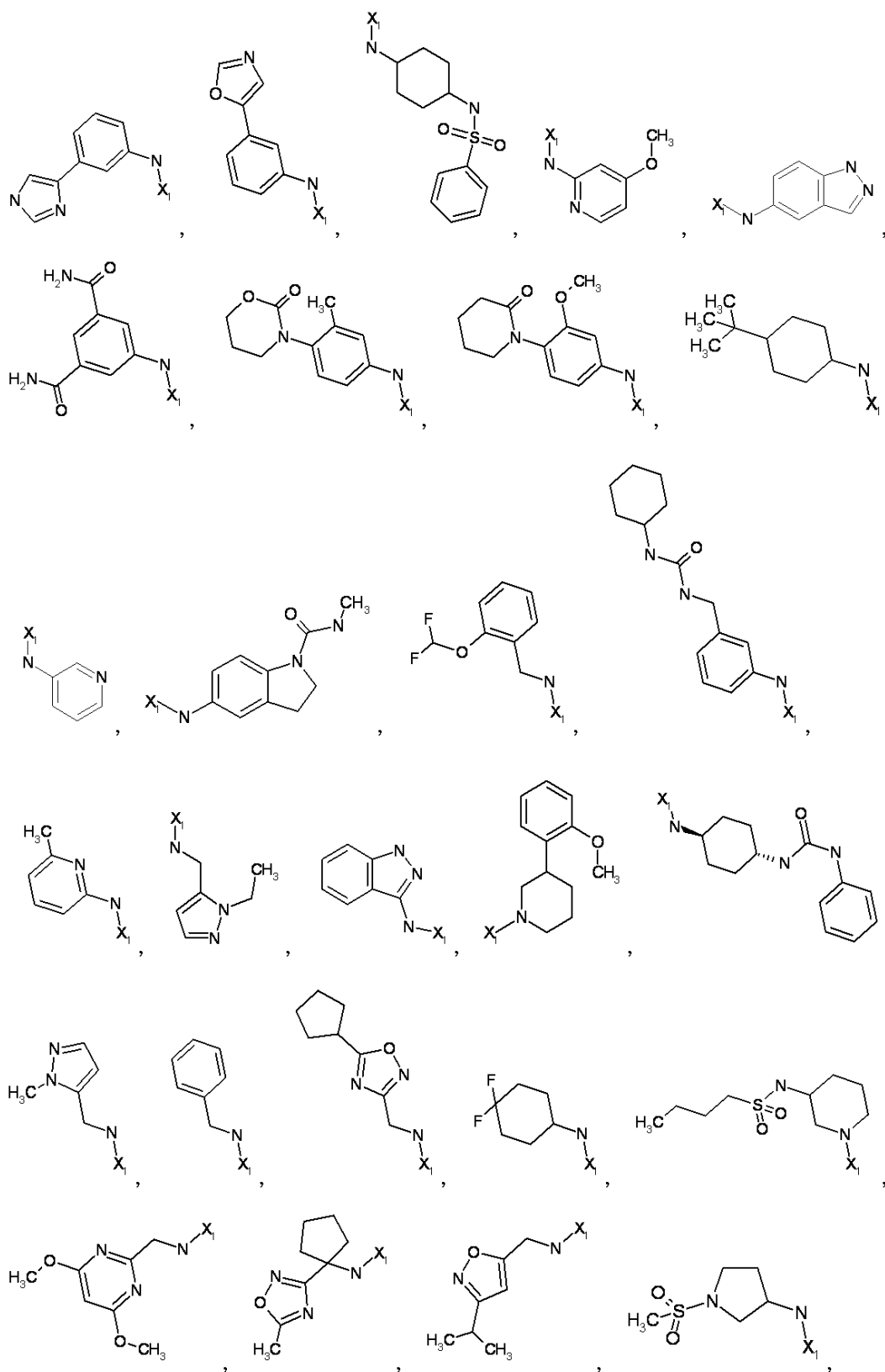
【0044】

【化 3】



【 0 0 4 5 】

【化 4】



10

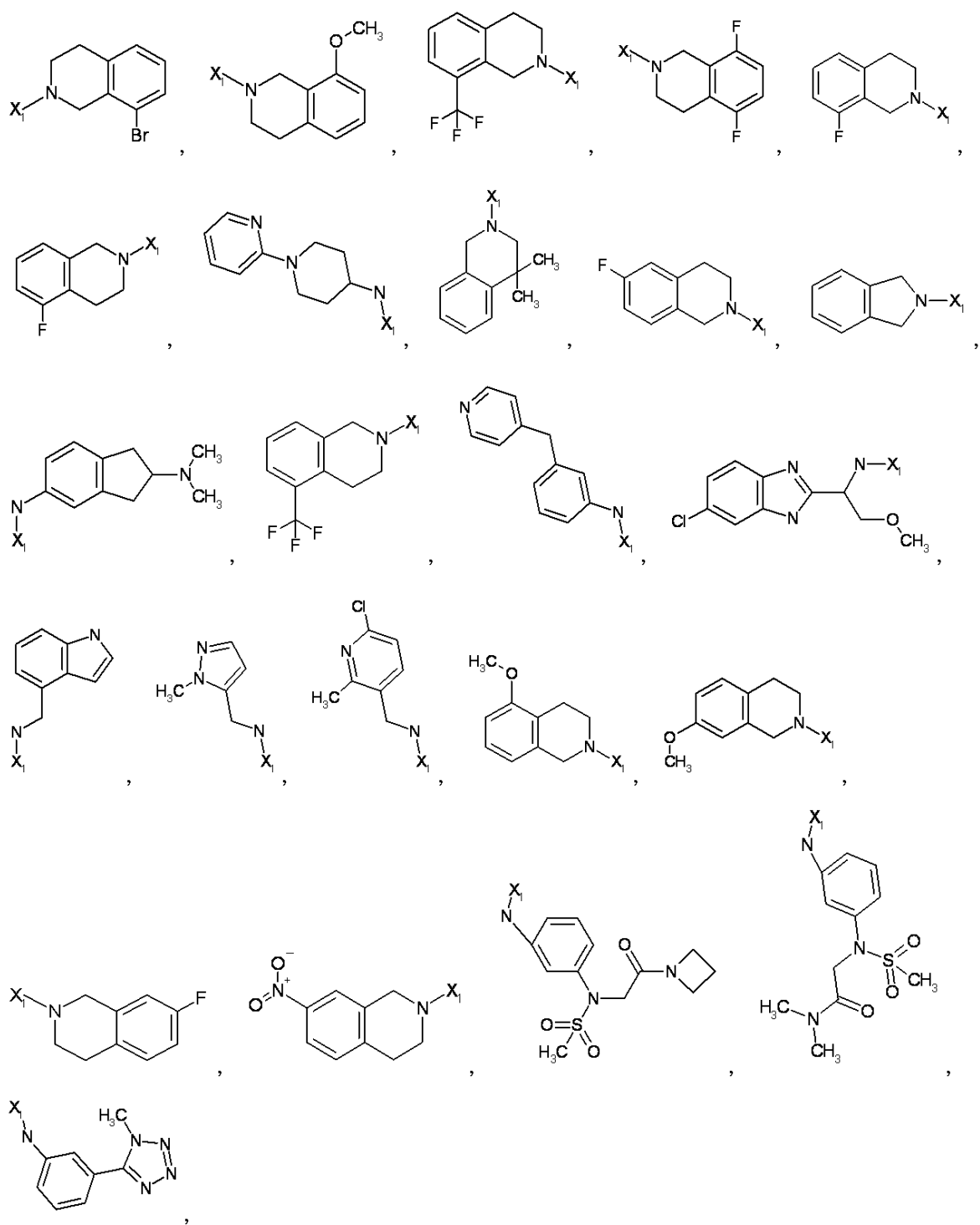
20

30

40

【0046】

【化 5】



10

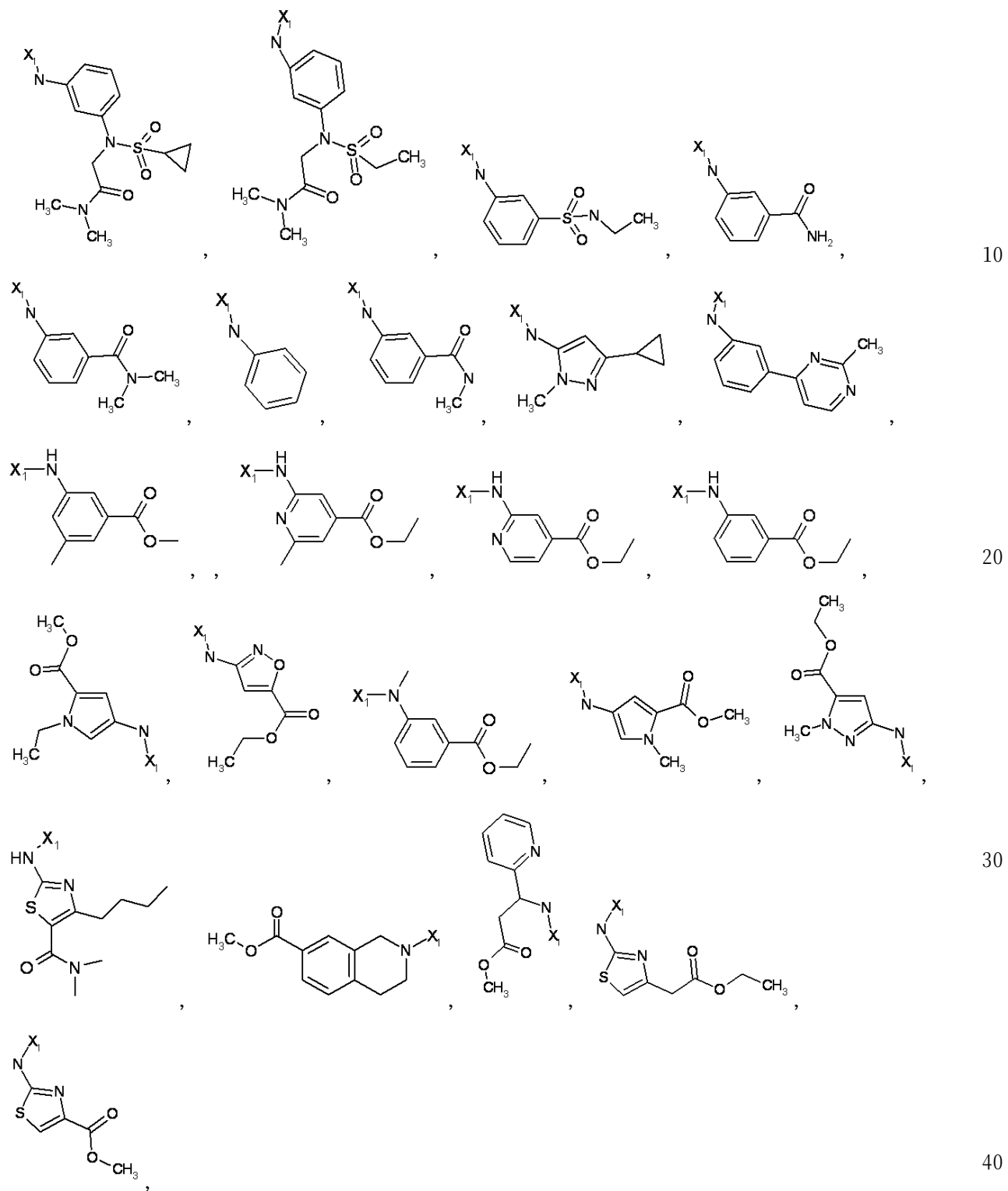
20

30

40

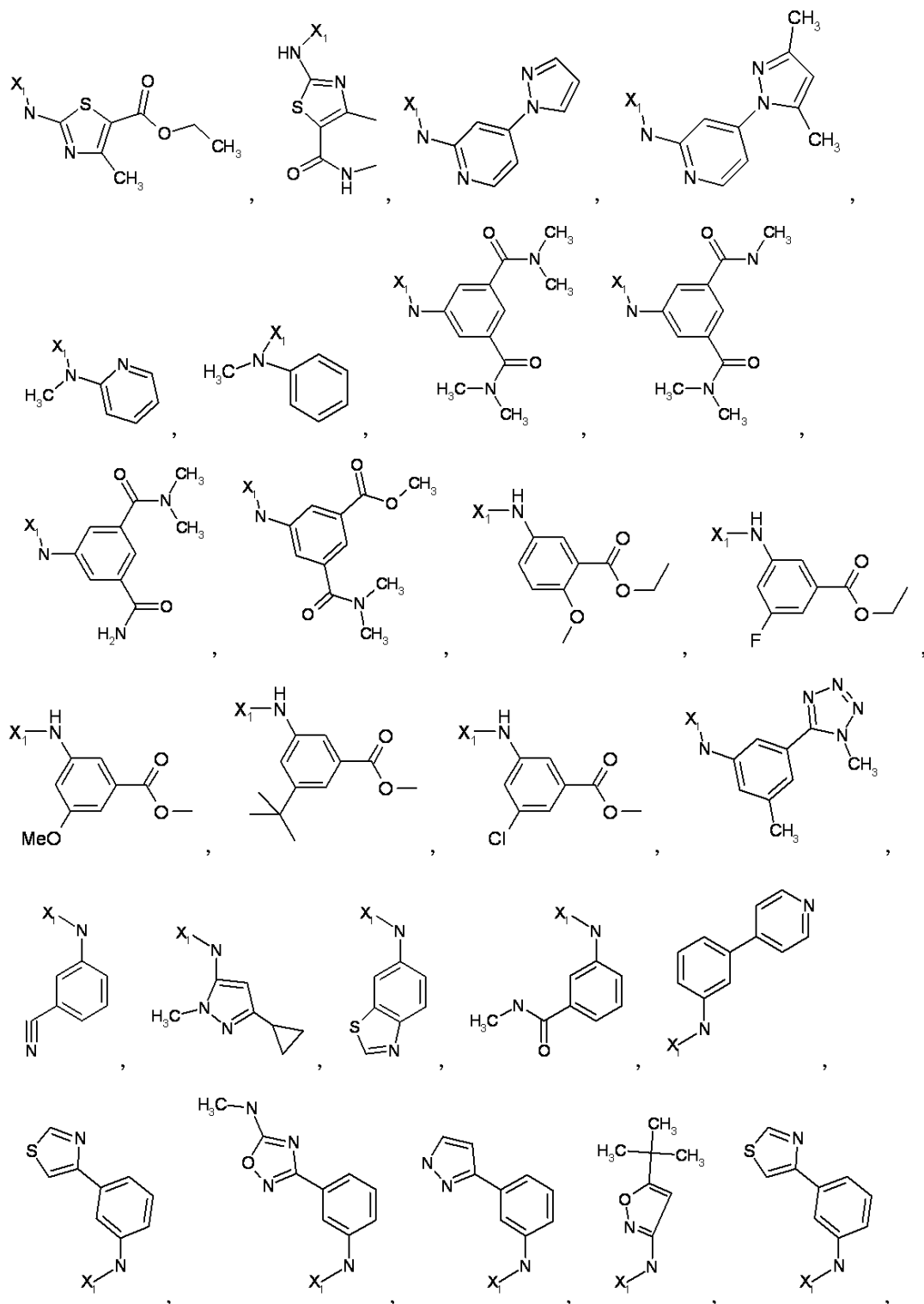
【0047】

【化 6】



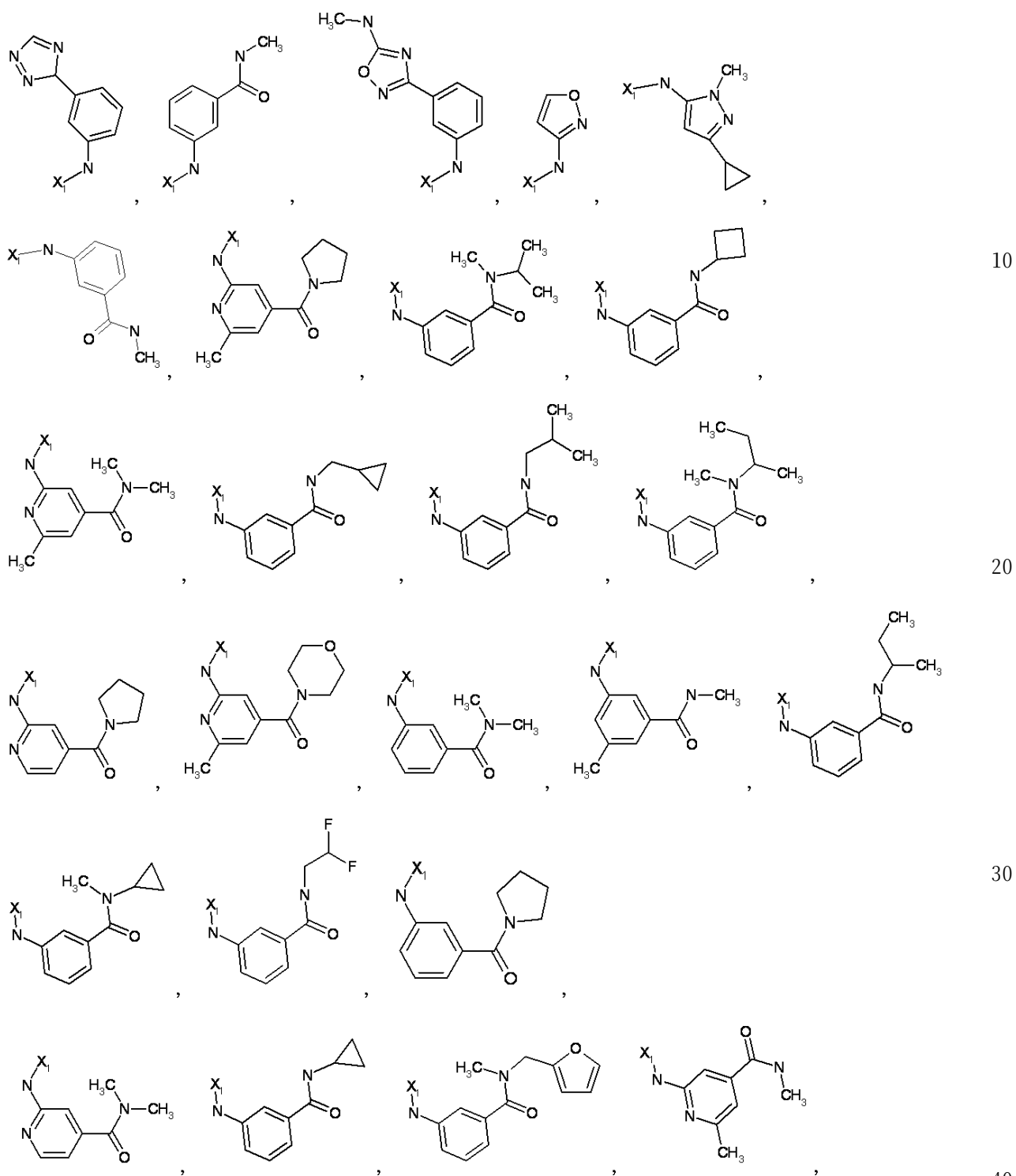
【 0 0 4 8 】

【化 7】



【 0 0 4 9 】

【化 8】



【 0 0 5 0 】

10

20

30

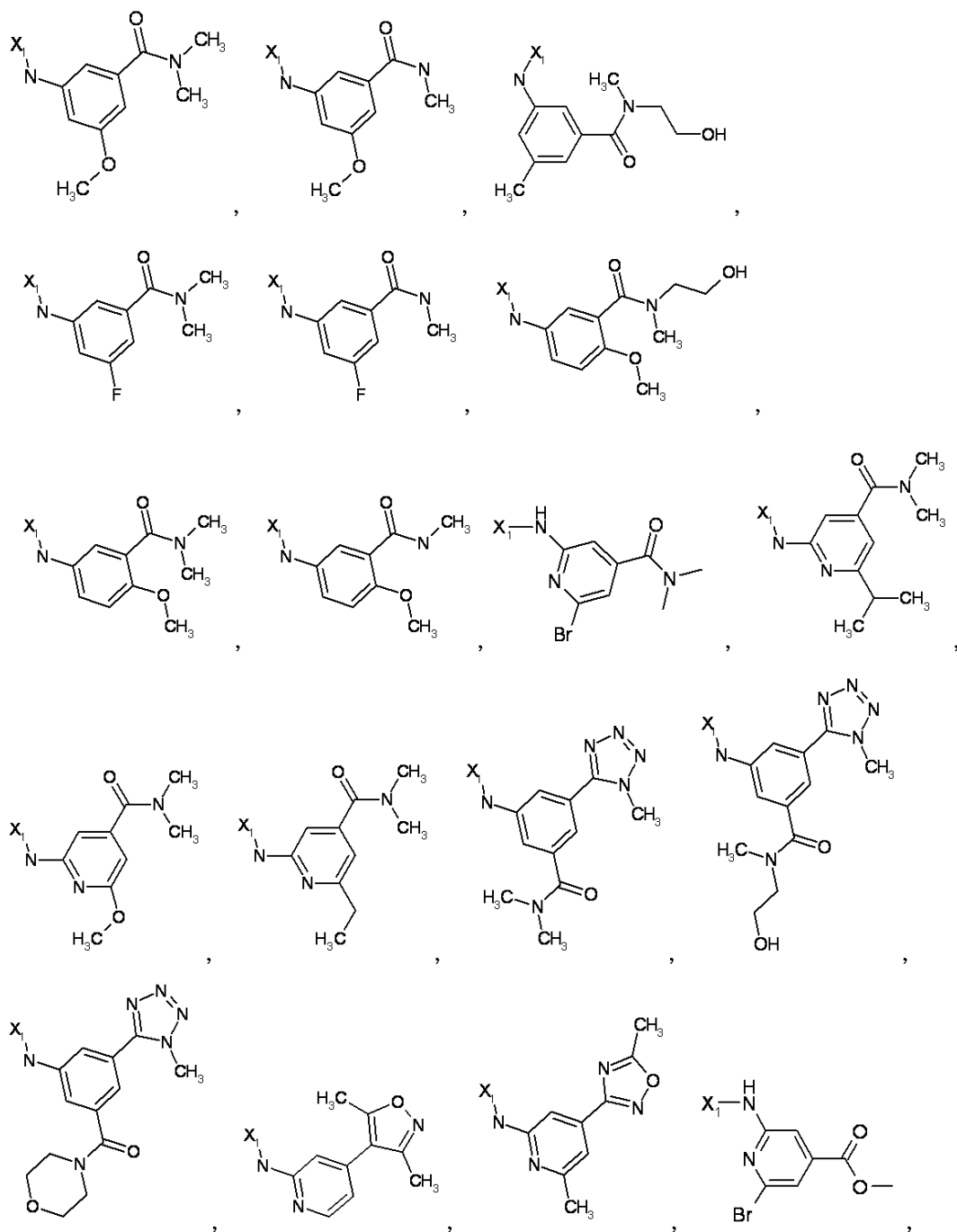
40

10



30

【化 10】



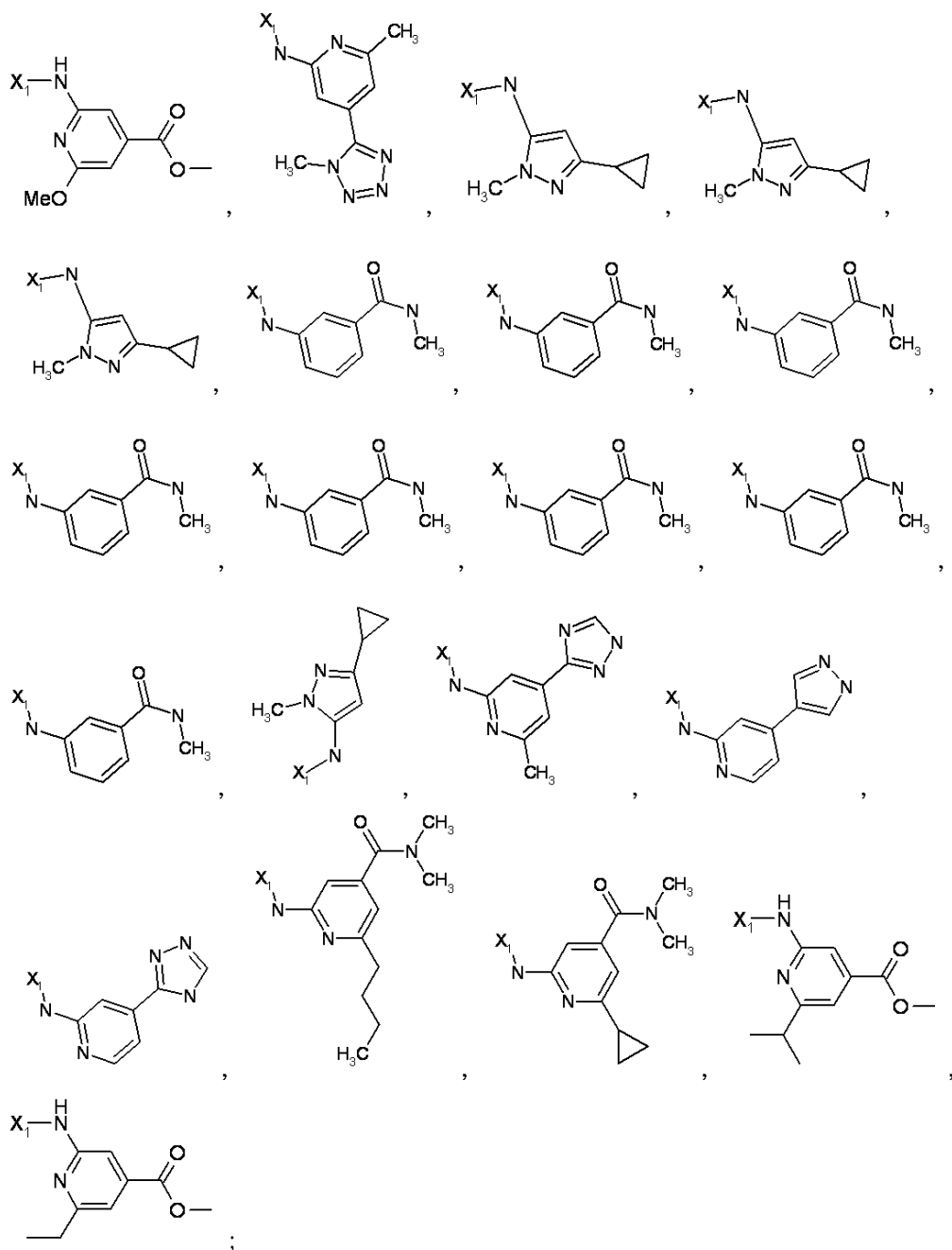
10

20

30

【0052】

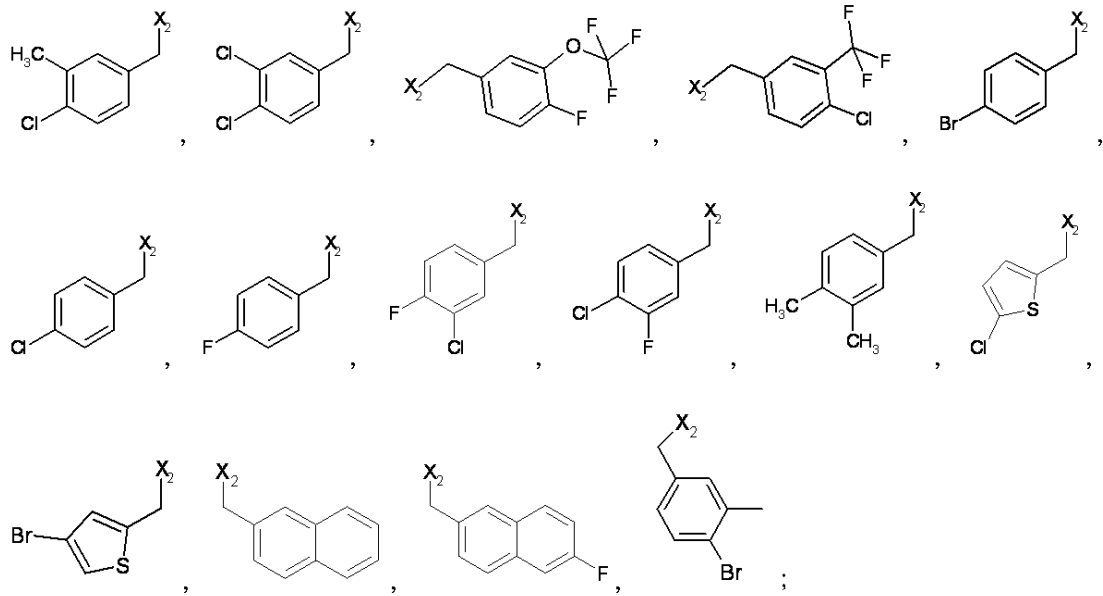
【化 1 1】



【0 0 5 3】

 R^2 が下記の式の基から選ばれ、

【化 1 2】



10

【0054】

R^3 がHであり、

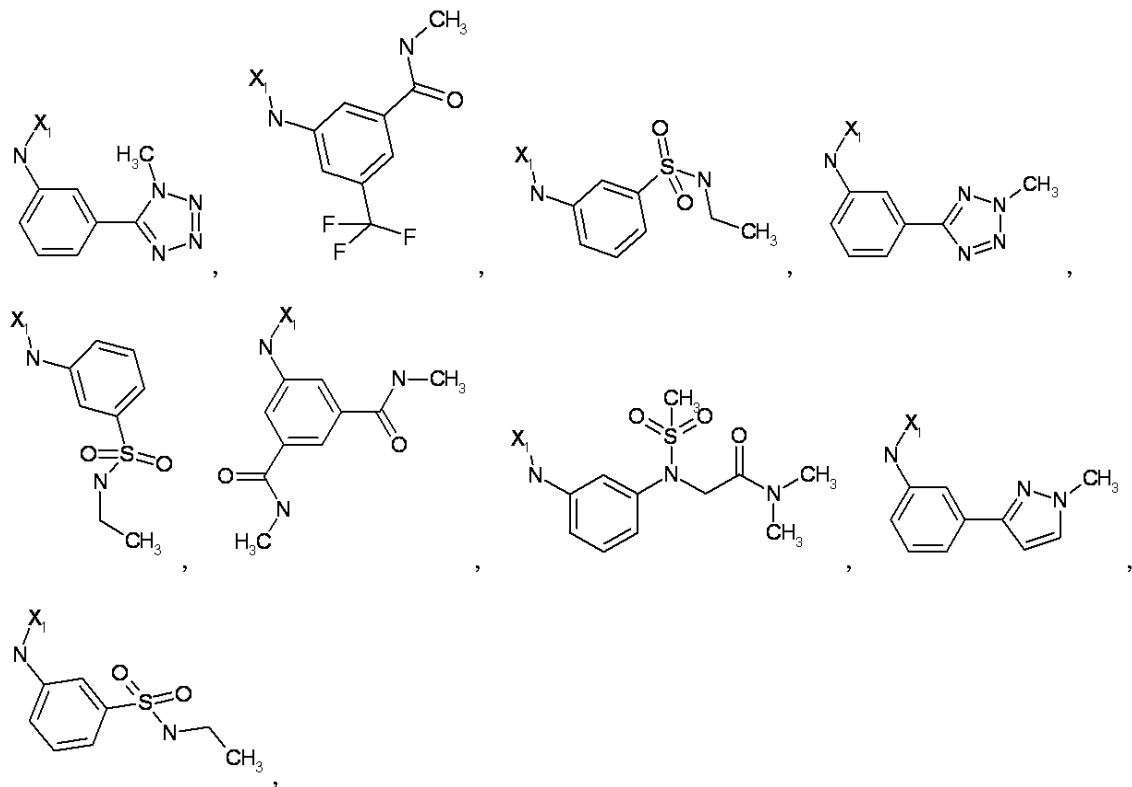
R^4 がHであり、又は

R^3 及び R^4 が一緒に CH_2-CH_2 基を形成している、式1の化合物である。

本発明の別の実施態様はAが先に定義されたとおりであり、 R^3 がHであり、 R^4 がHであり、かつ R^2 が以下に示される表1中のとおりに定義され、かつ R^1 が下記の式の基から選ばれる、式1の化合物である。

【0055】

【化 1 3】



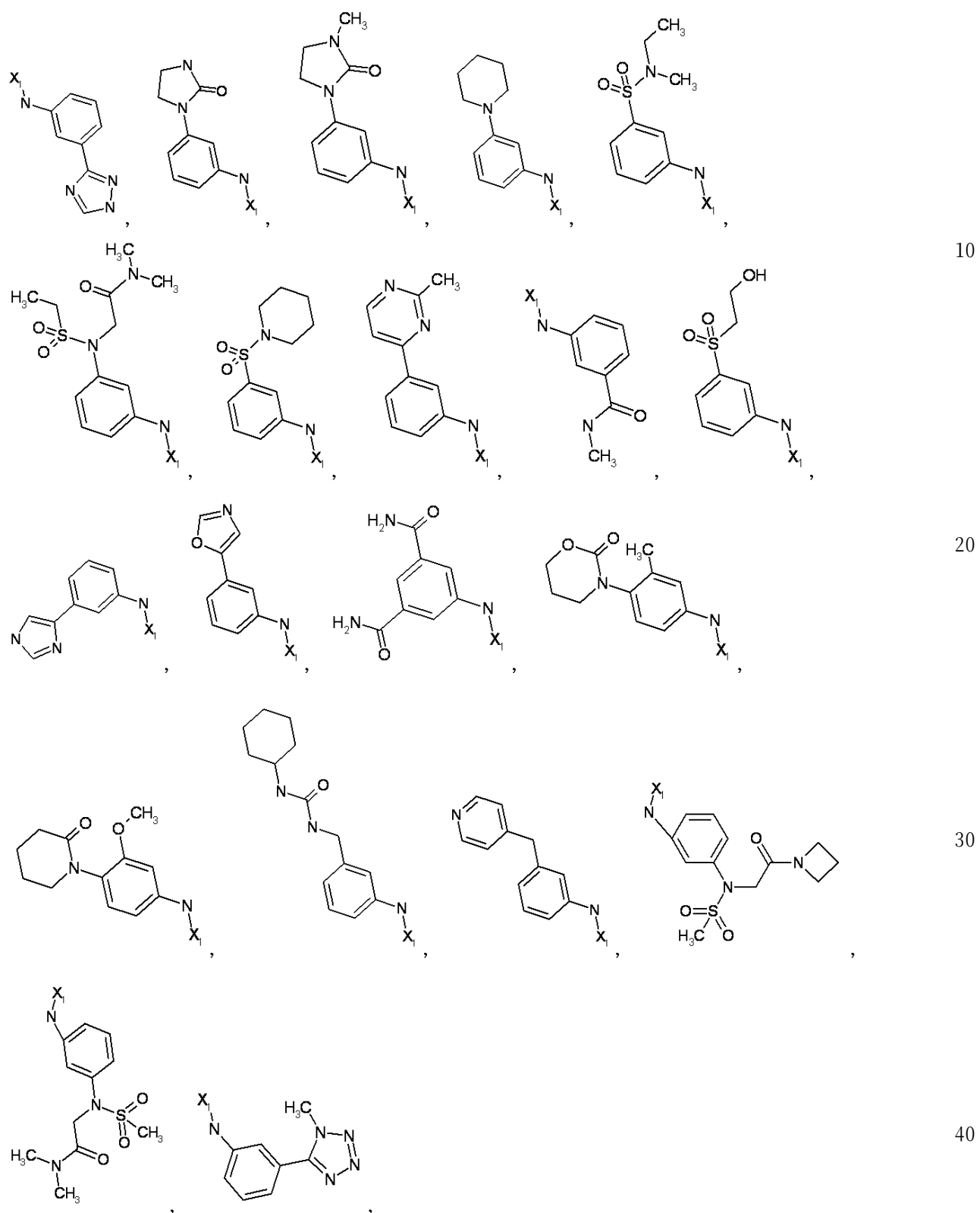
30

40

【0056】

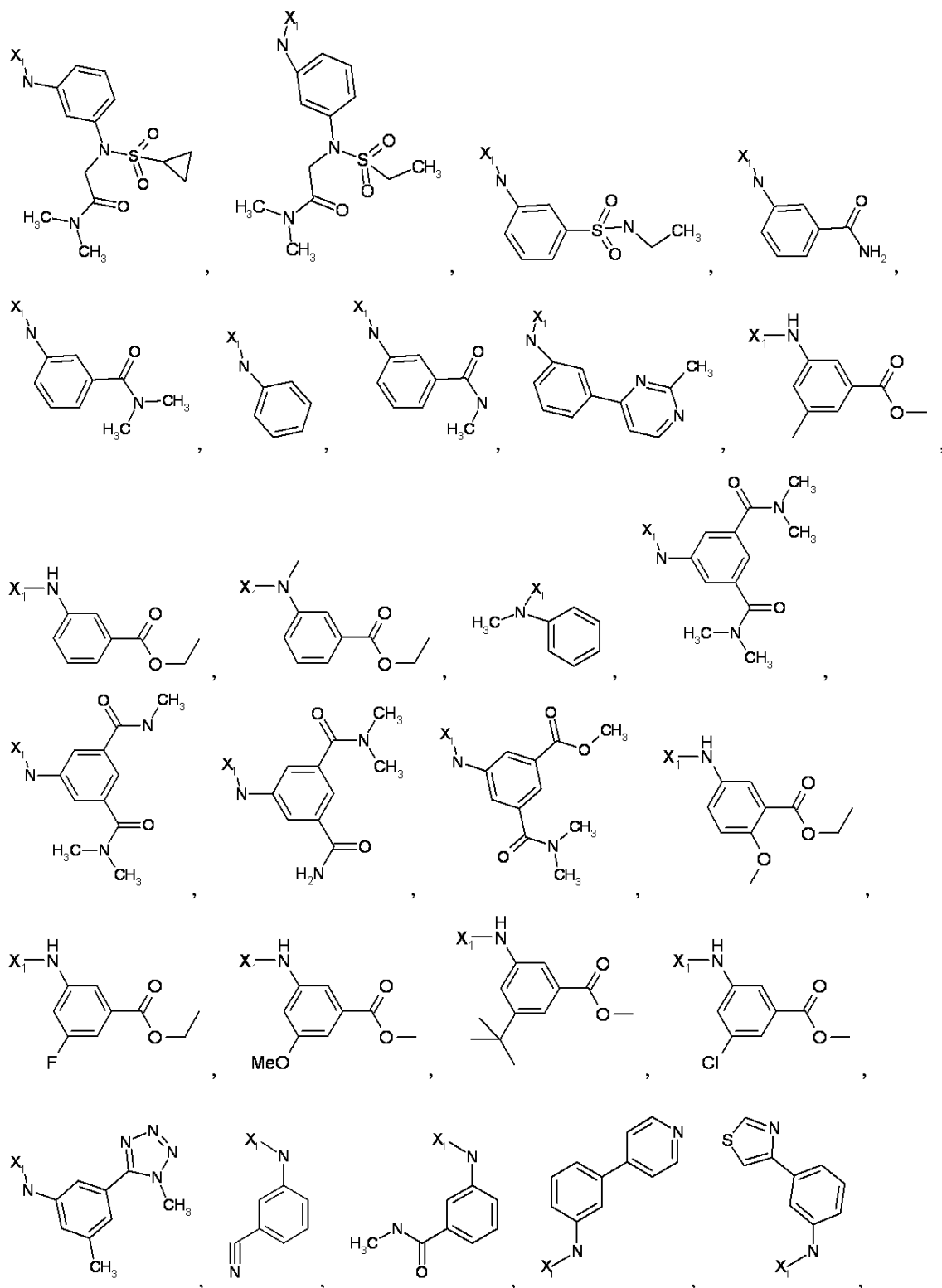
50

【化 1 4】



【0057】

【化 15】



10

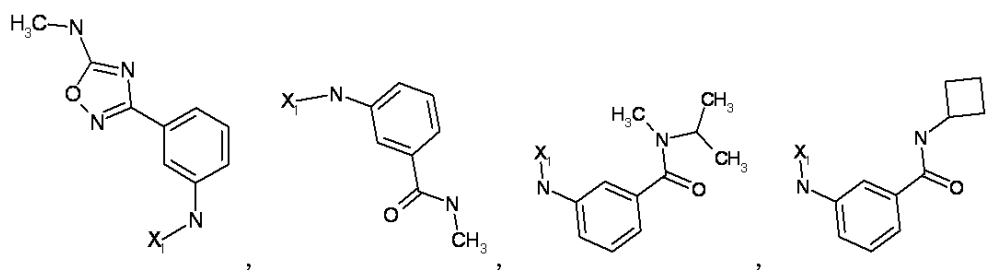
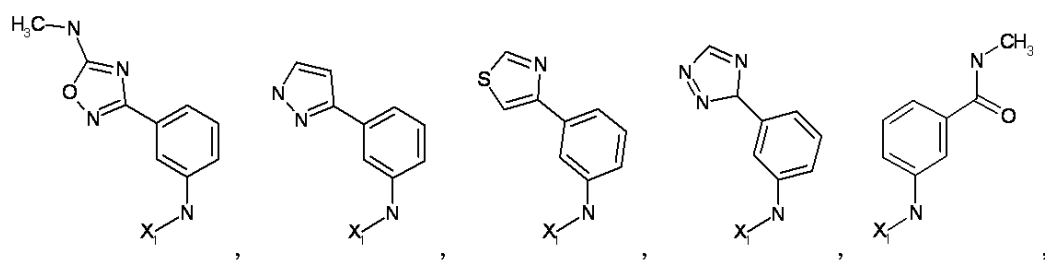
20

30

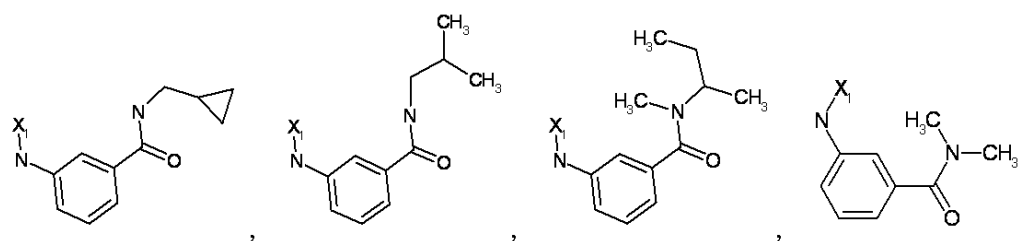
40

【0058】

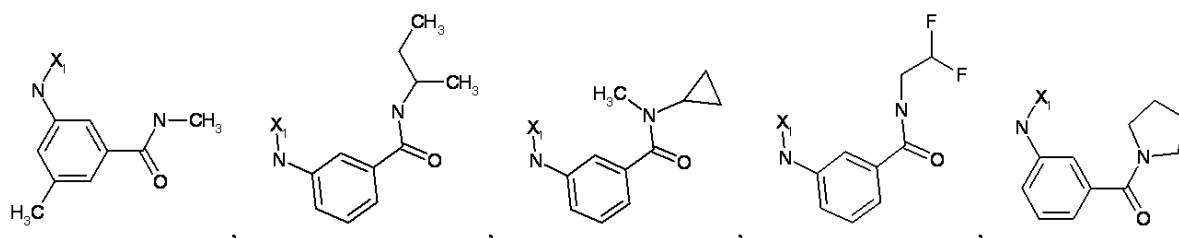
【化 16】



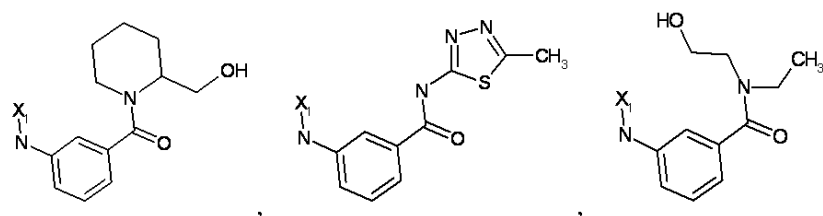
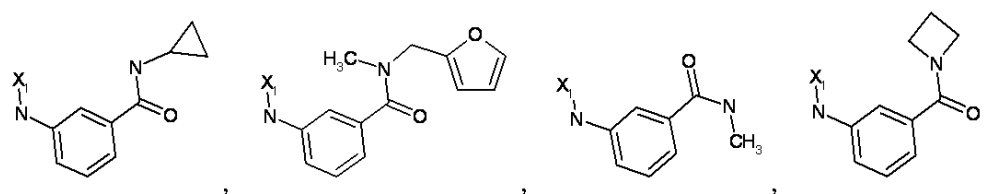
10



20



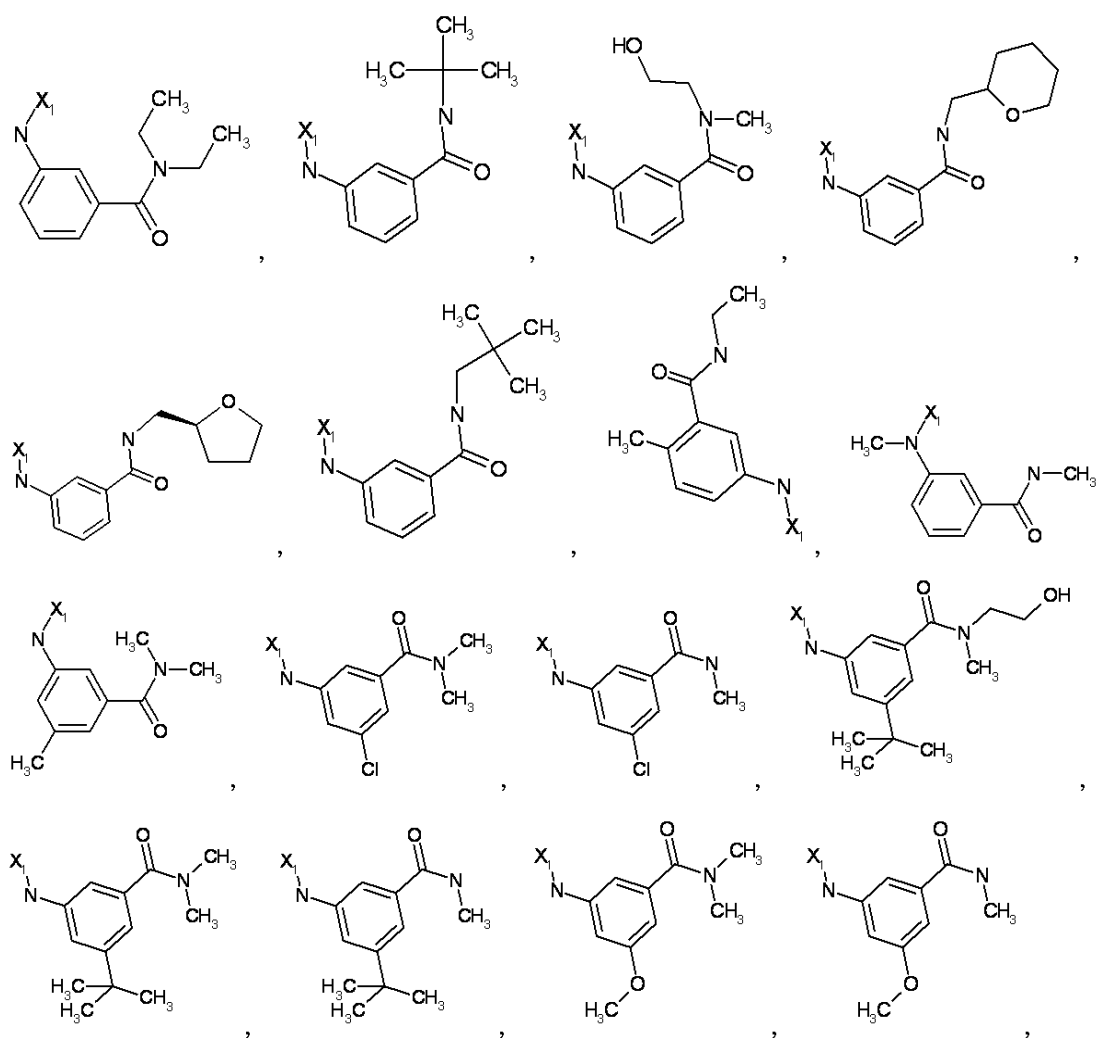
30



40

【0059】

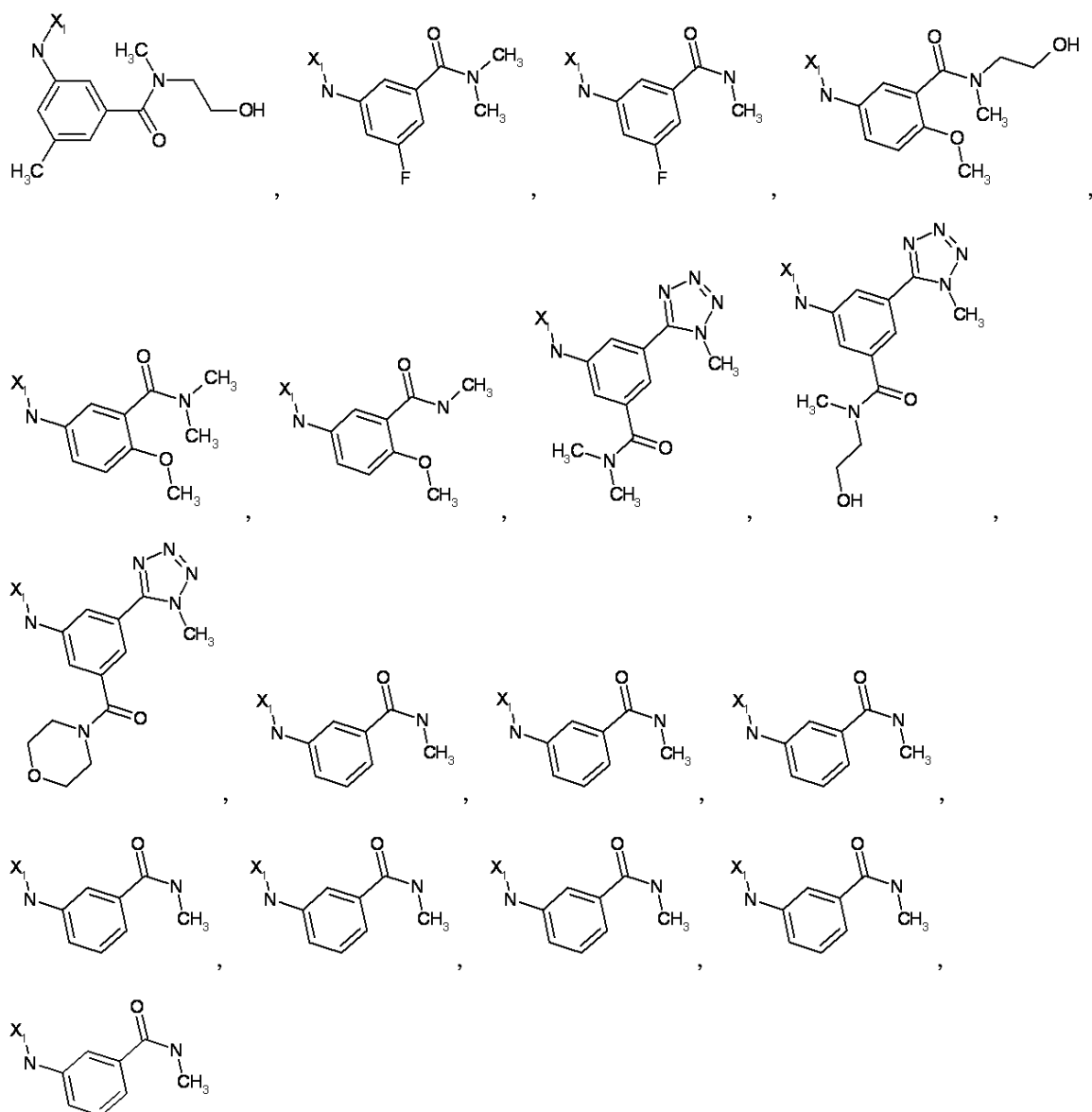
【化 17】



【0060】

30

【化 1 8】



【0061】

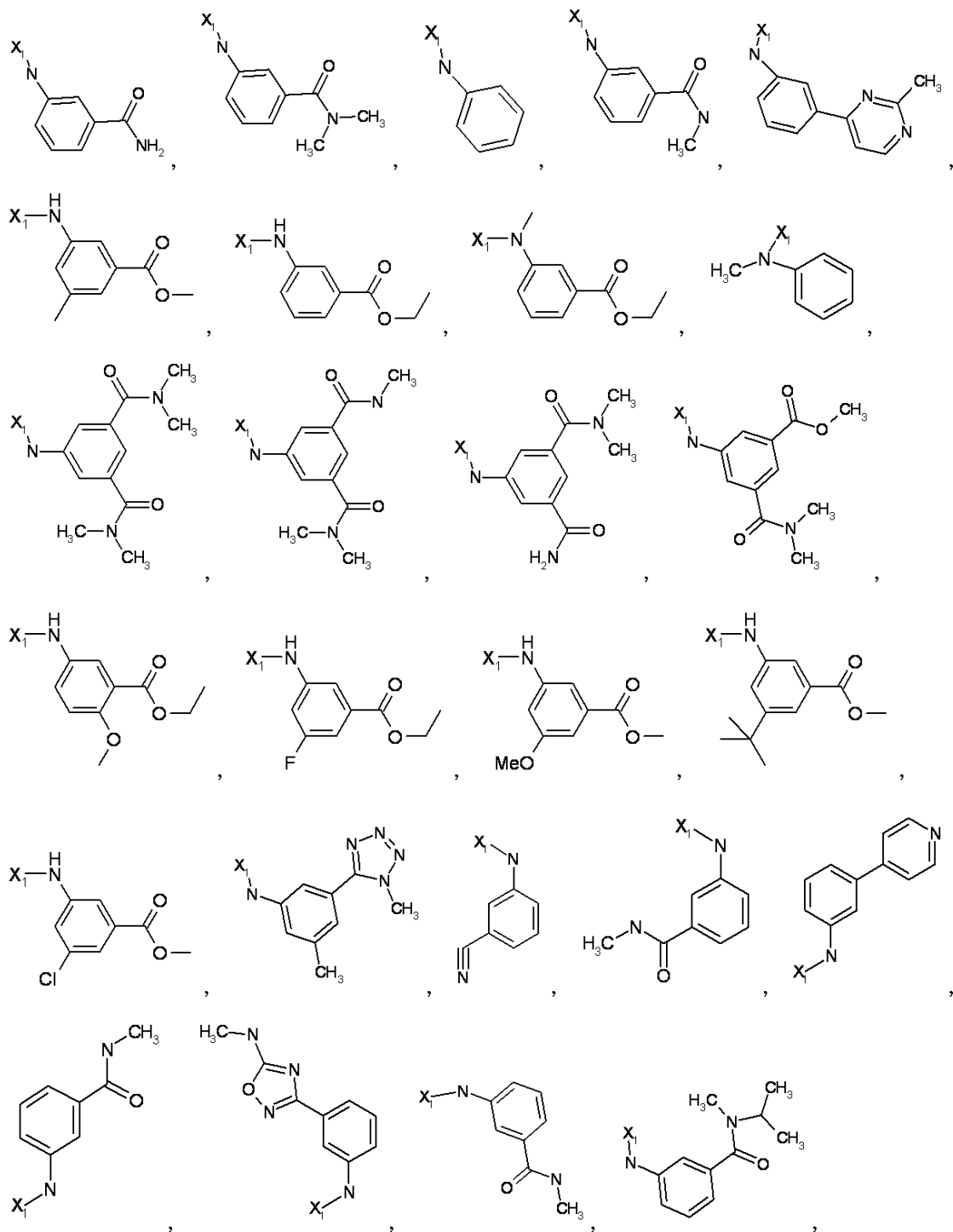
本発明の別の実施態様はAが先に定義されたとおりであり、R³がHであり、R⁴がHであり、かつR²が以下に示される表1中のとおりに定義され、かつR¹が下記の式の基から選ばれる、式1の化合物である。

【0062】

Chemical structures of various substituted benzene and heterocyclic compounds, including sulfonamides, amides, and imidazoles, are shown. The structures are arranged in a grid-like fashion, with each structure followed by a comma. The structures include various functional groups and substituents, such as X , X_1 , CH_3 , F , O , N , S , C , and H .

【 0 0 6 3 】

【化 20】



【0064】

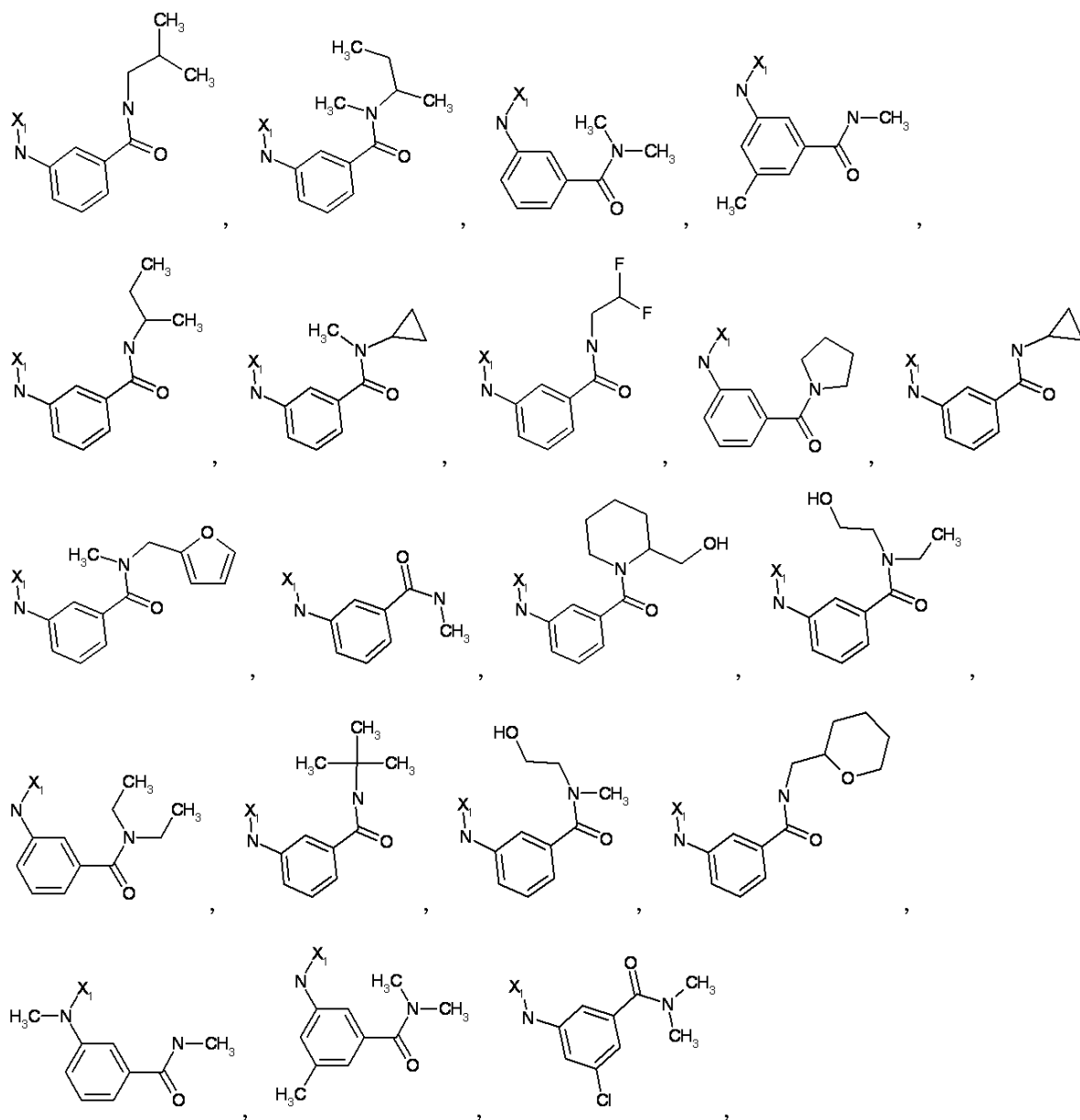
10

20

30

40

【化 2 1】



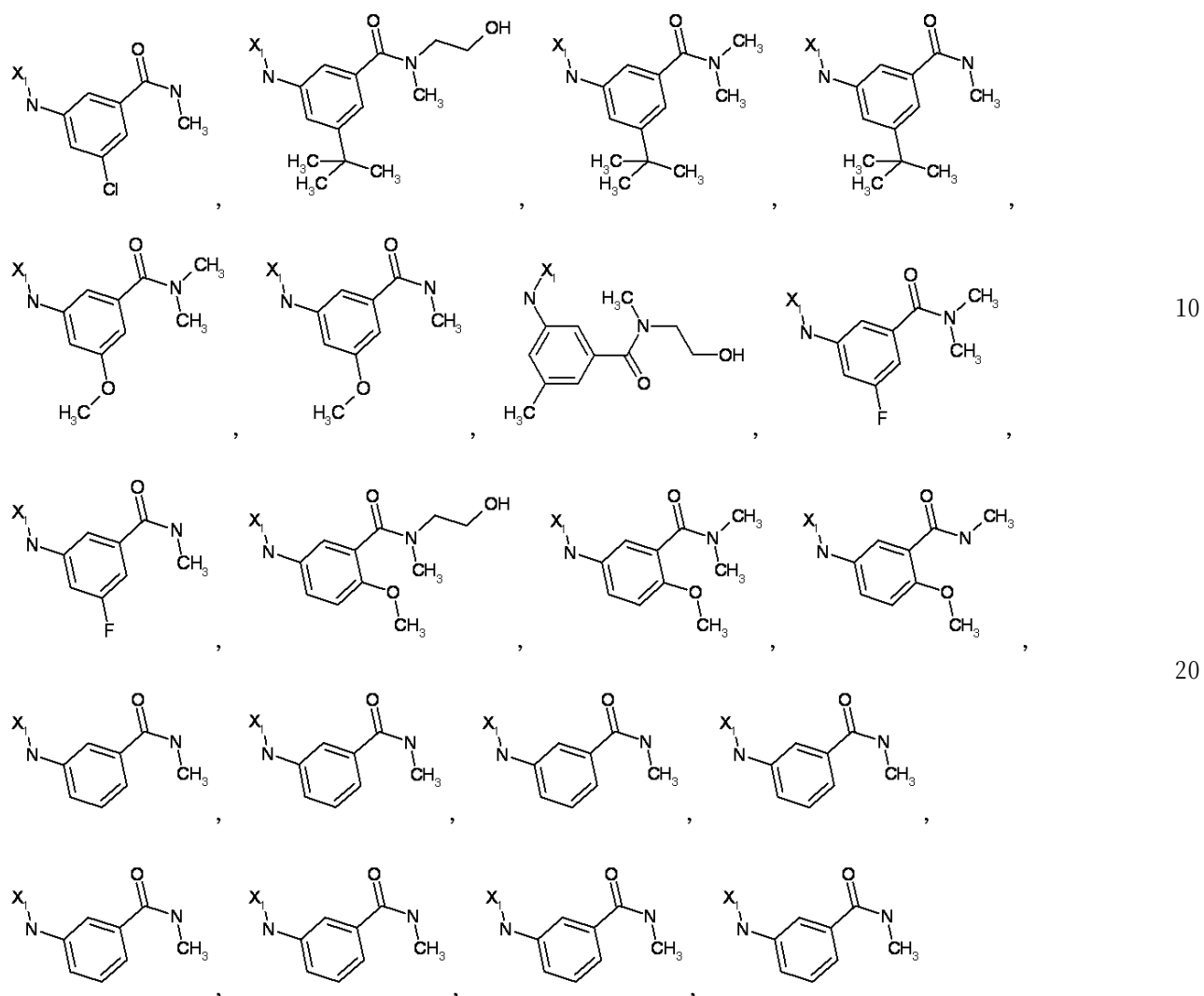
10

20

30

【0065】

【化 2 2】

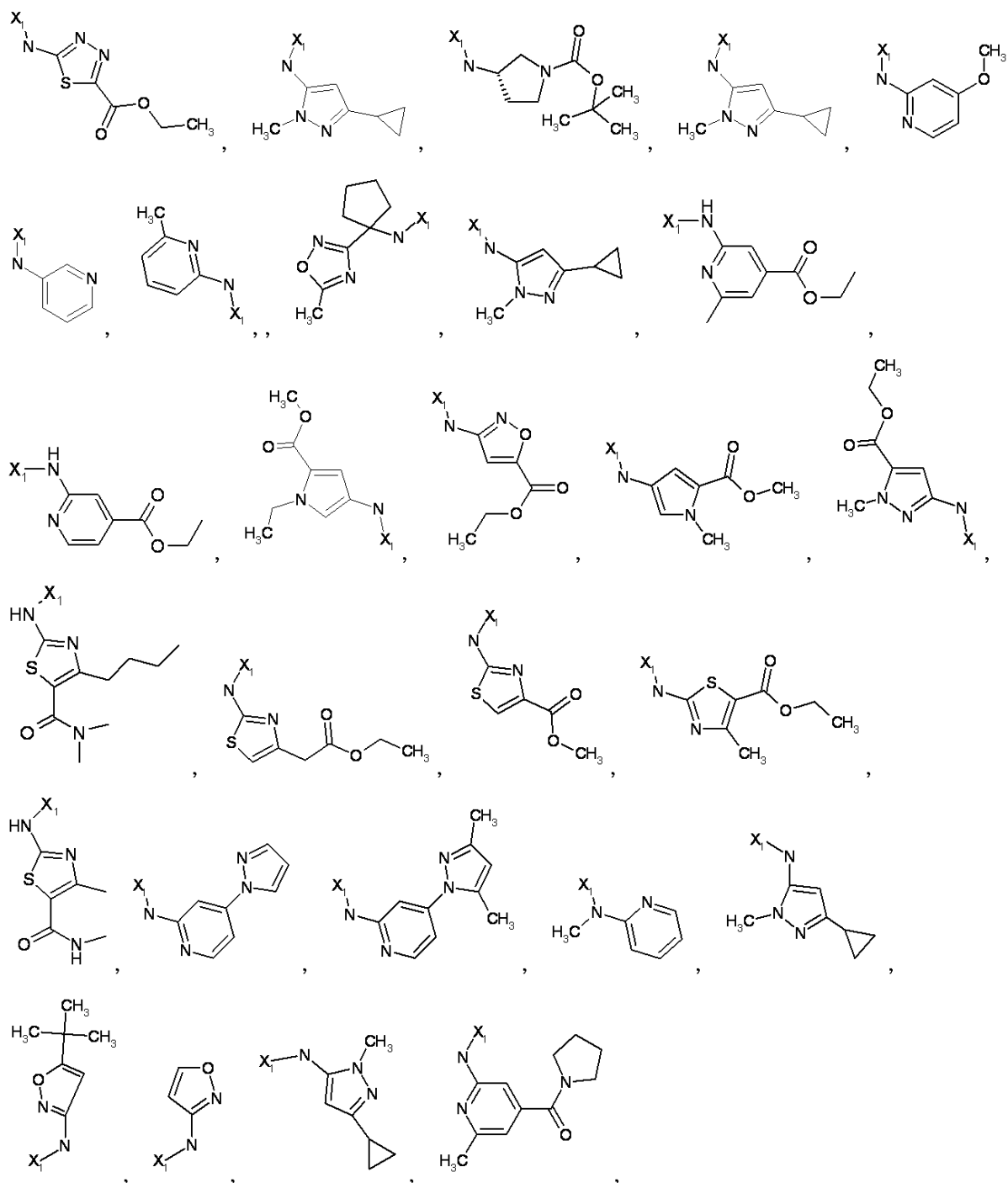


【0066】

本発明の別の実施態様はAが先に定義されたとおりであり、 R^3 がHであり、 R^4 がHであり、かつ R^2 が以下に示される表1中のとおりに定義され、かつ R^1 が下記の式の基から選ばれる、式1の化合物である。

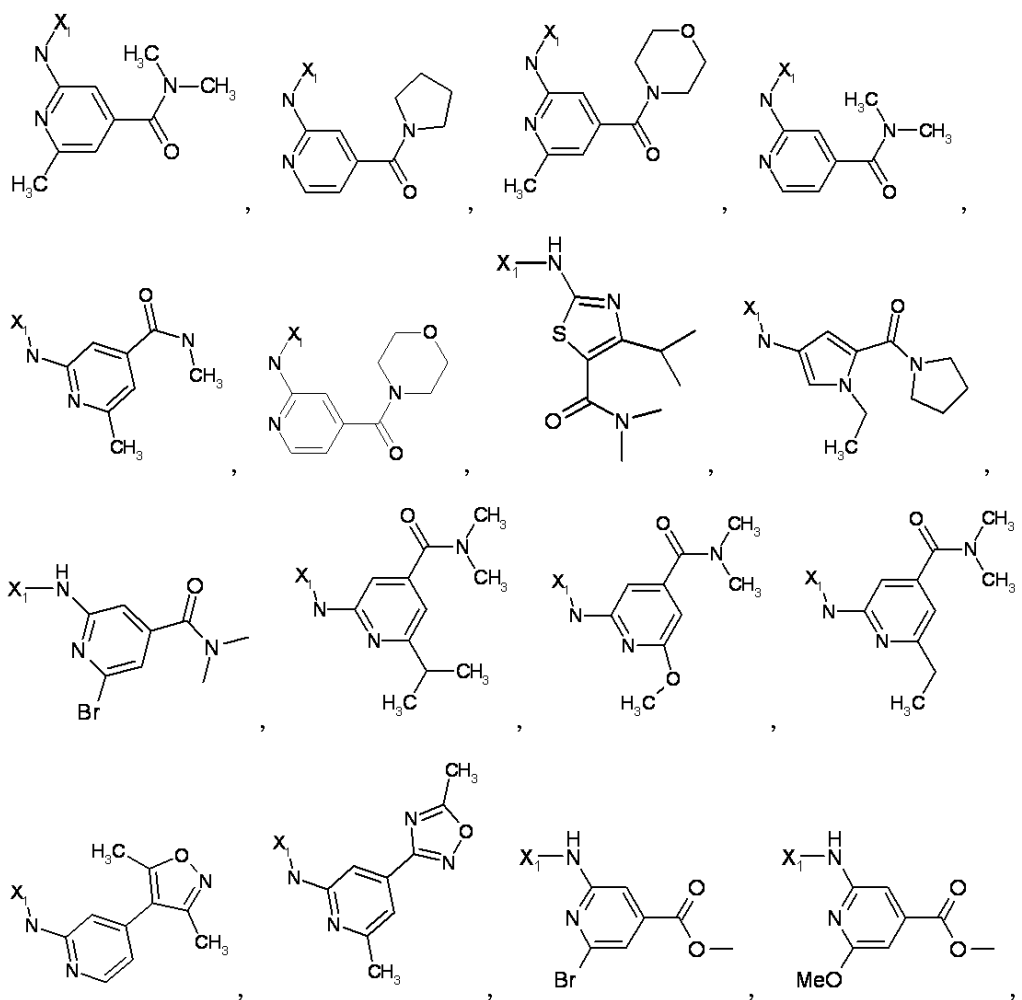
【0067】

【化 2 3】



【0068】

【化 2 4】



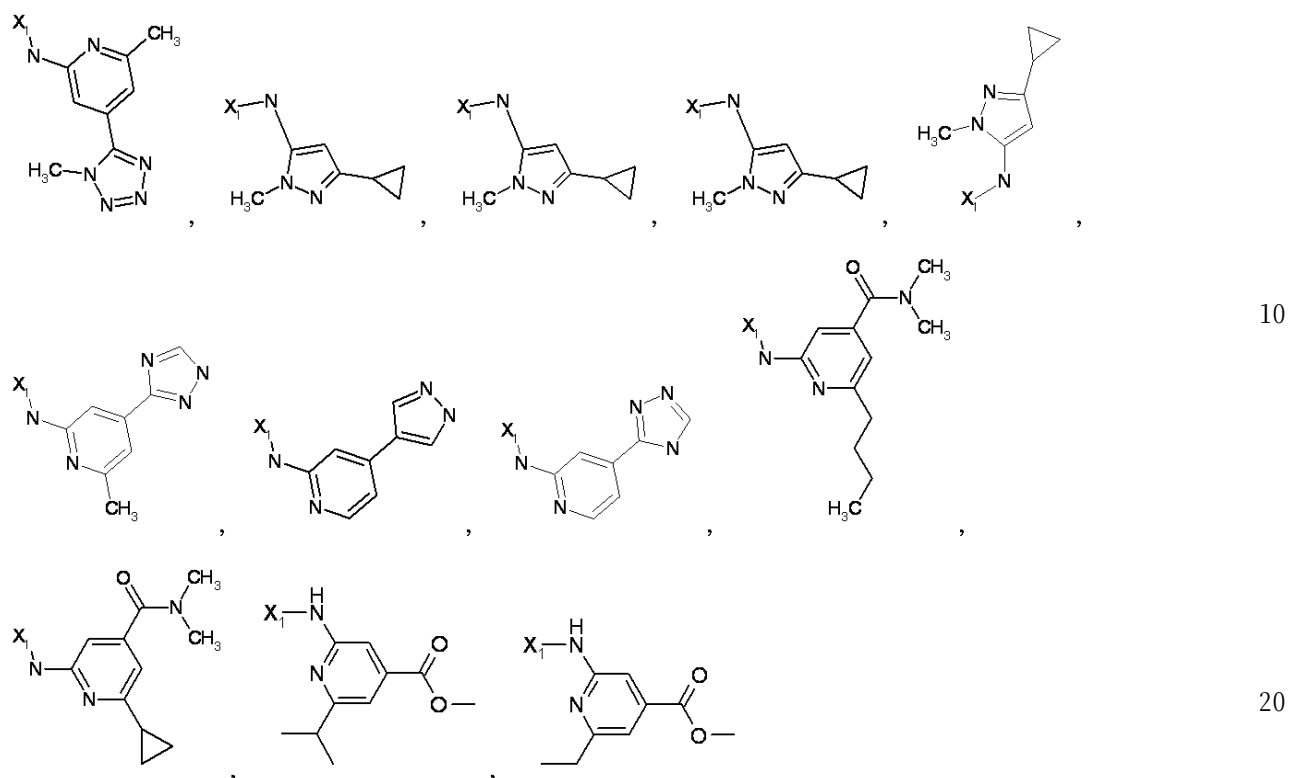
10

20

【0069】

30

【化 2 5】

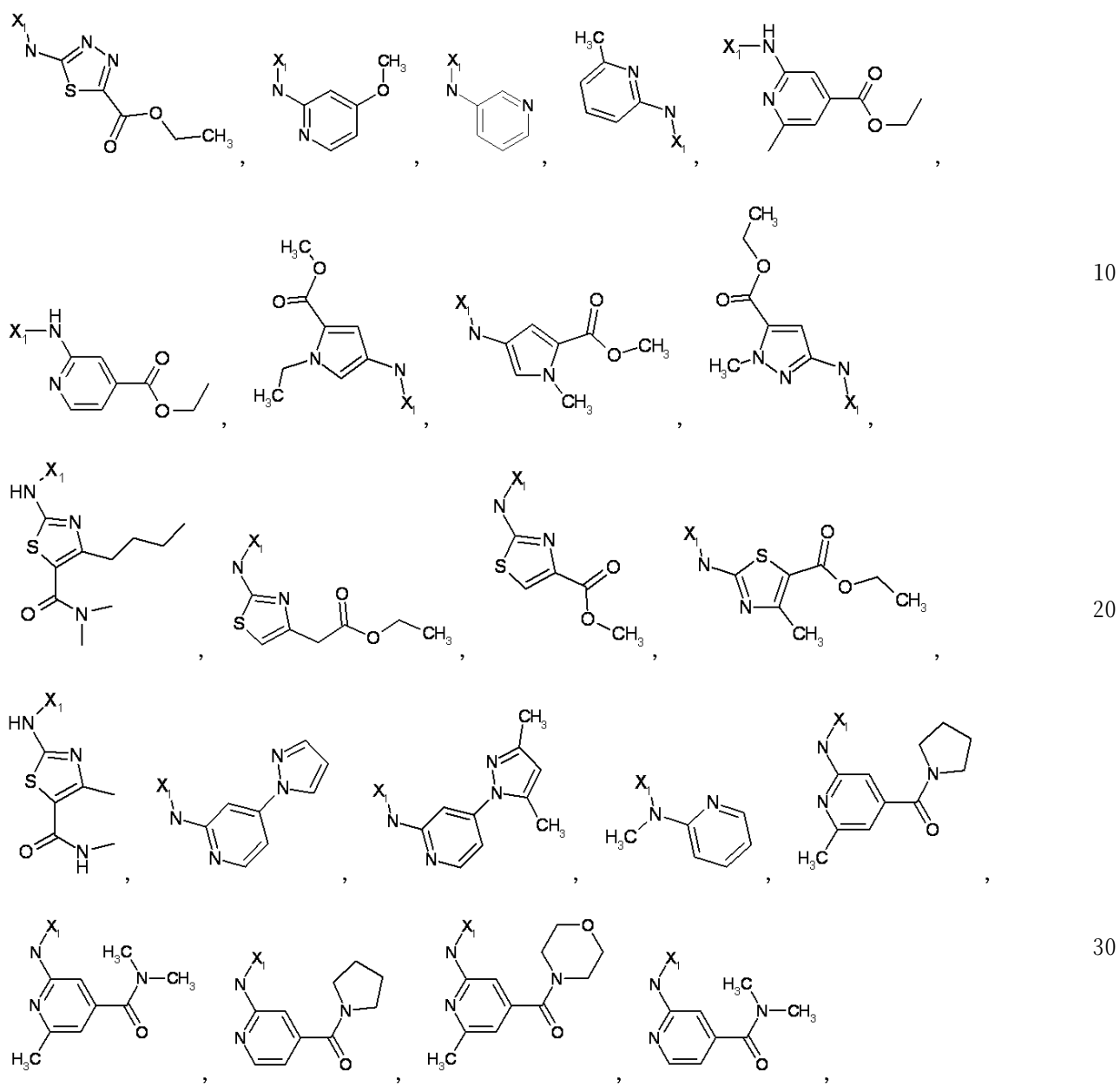


【0070】

本発明の別の実施態様はAが先に定義されたとおりであり、 R^3 がHであり、 R^4 がHであり、かつ R^2 が以下に示される表1中のとおりに定義され、 R^1 が下記の式の基から選ばれる、式1の化合物である。

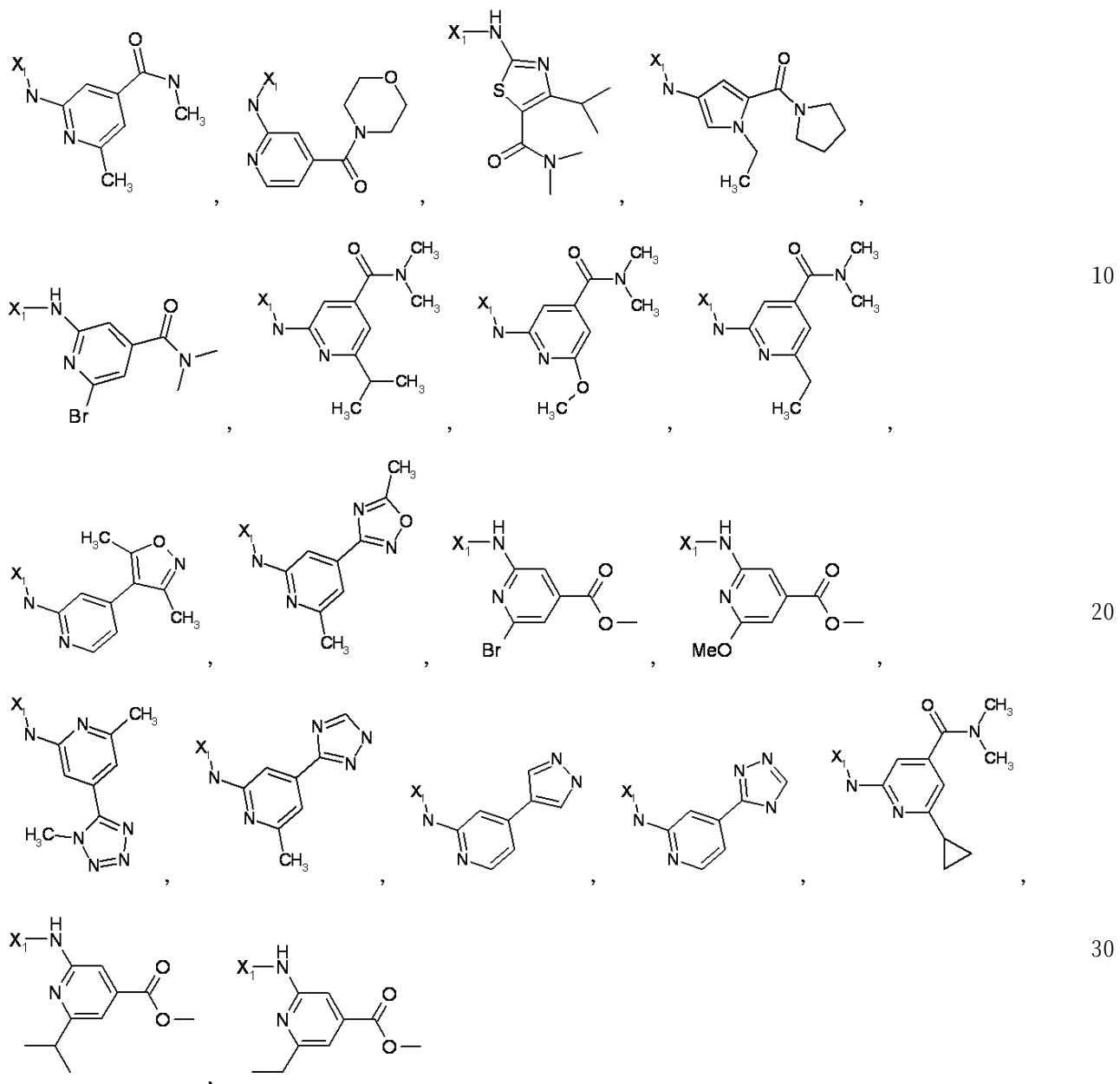
【0071】

【化 2 6】



【0072】

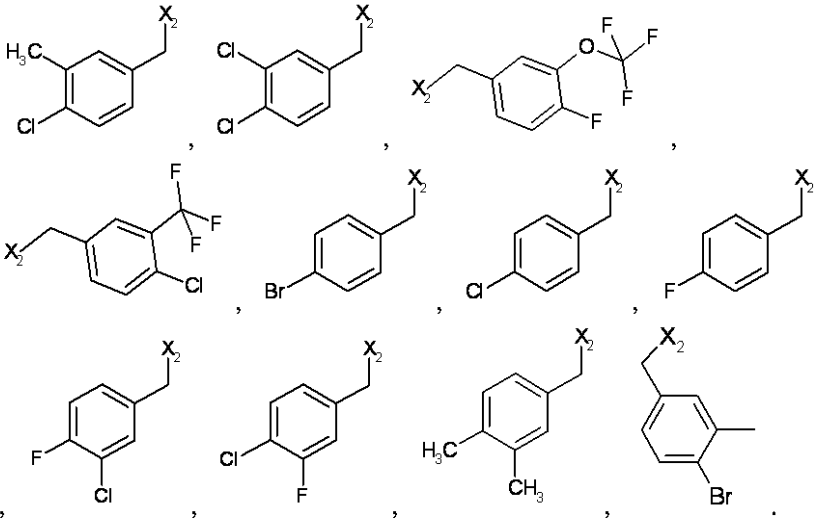
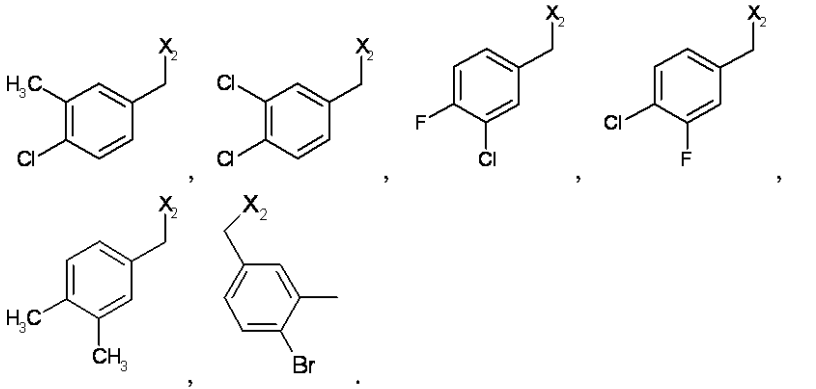
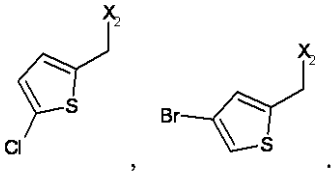
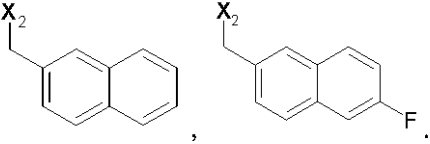
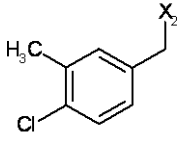
【化 27】



【0073】

表 1: R^2 が定義 1 ~ 4 に以下に示される基の一つとして定義される。

【表 1】

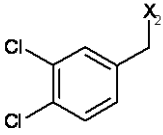
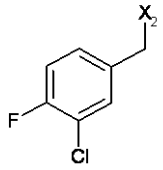
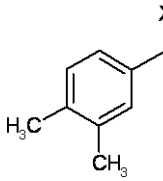
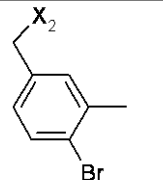
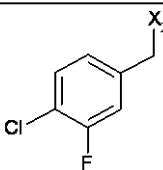
定義 1	
定義 2	
定義 3	
定義 4	
定義 5	

10

20

30

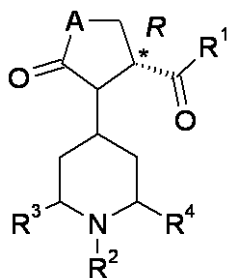
40

定義 6		
定義 7		
定義 8		10
定義 9		
定義 10		20

【0074】

本発明の更なる実施態様は、式1の化合物が個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、好ましくは鏡像体上純粋な化合物の形態で存在する、式1の化合物である。下記の式R-1である式1の化合物のR-鏡像体が特に好ましい。

【化28】



R-1

【0075】

本発明の更なる実施態様は、式1の化合物が薬理学上許される酸とのその酸付加塩の形態で存在するだけでなく、必要により溶媒和物及び／又は水和物の形態で存在してもよい、式1の化合物である。

使用された用語及び定義

本発明に特別に定義されていない用語はその開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられるべきである意味を与えられるべきである。しかしながら、本明細書に使用されるように、以下の用語はその逆に明記されない限り、示された意味を有し、下記の慣例が従われる。以下に定義される基、又は部分において、炭素原子の数がしばしば基に先行して明記され、例えば、-C1-6アルキルは1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、二つ以上のサブグループを含む基について、最後に呼ばれる基は基の結

10

20

30

40

50

合位置であり、例えば、“チオアルキル”は式HS-Alk-の1価の基を意味する。以下に特に明記されない限り、用語コントロールの通常の定義及び通常の安定な原子価が全ての式及び基において推定され、得られる。

一般に、特別な立体化学又は異性体形態が化合物名又は構造に明示されない限り、化学構造又は化合物の、全ての互変異性体形態及び異性体形態並びに混合物（個々の幾何異性体もしくは光学異性体又は異性体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を問わない）が意図されている。

本明細書に使用される“置換された”という用語は表示された原子のあらゆる1個以上の水素が示された群からの選択で置換されていることを意味し、但し、表示された原子の通常の原子価が超えられないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

10

“必要により置換されていてもよい”という用語は本発明の範囲内で、必要により低分子の基により置換されていてもよい、上記基を意味する。化学的に意味があるとみなされる低分子の基の例は1-200個の原子からなる基である。このような基は化合物の薬理的効力に負の効果をもたないことが好ましい。例えば、これらの基は、

- ・必要によりヘテロ原子により中断されていてもよく、必要により環、ヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい、直鎖又は分岐炭素鎖、

- ・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる芳香族又は非芳香族環系（これらは順に官能基により置換されていてもよい）、

- ・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる幾つかの芳香族環系又は非芳香族環系（これらは一つ以上の炭素鎖により結合されていてもよく、必要によりヘテロ原子により中断されていてもよく、必要によりヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい）

20

を含んでもよい。

【0076】

本明細書に開示された化合物は治療上許される塩として存在し得る。本発明は酸付加塩を含む、塩の形態の先にリストされた化合物を含む。好適な塩として、有機酸及び無機酸の両方で生成された塩が挙げられる。このような酸付加塩は通常医薬上許されるであろう。しかしながら、医薬上許されない塩の塩が当該化合物の調製及び精製に利用し得る。塩基付加塩がまた生成されてもよく、医薬上許されるかもしれない。塩の調製及び選択の更に完全な説明につき、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参考のこと。

30

本明細書に使用される“医薬上許される塩”という用語は、水溶性もしくは油溶性又は水分散性もしくは油分散性であり、かつ本明細書に定義されたように治療上許される本明細書に開示された化合物の塩又は双性イオン形態を表す。塩は化合物の最後の単離及び精製中に、又は遊離塩基の形態の適当な化合物を好適な酸と反応させることにより別々に調製し得る。代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオネート）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メチシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩（p-トシレート）、及びウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書に開示された化合物中の塩基性基がメチル、エチル、プロピル、及びブチルクロリド、ブロミド及びヨージド；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫

40

50

酸ジブチル、及び硫酸ジアミル；デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステリルクロリド、プロミド、及びヨード；並びに臭化ベンジル及び臭化フェネチルで四級化し得る。治療上許される付加塩を生成するのに使用し得る酸の例として、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、並びに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸が挙げられる。塩はまたアルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオンによる化合物の配位により生成し得る。それ故、本発明は本明細書に開示された化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩などを意図している。

【0077】

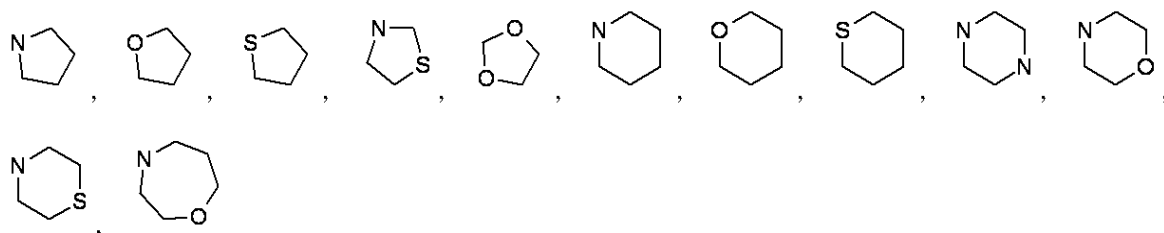
塩基付加塩は化合物の最後の単離及び精製中にカルボキシ基を好適な塩基、例えば、金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩又はアンモニウムもしくは有機一級、二級もしくは三級アミンと反応させることにより調製し得る。治療上許される塩の陽イオンとして、リチウム陽イオン、ナトリウム陽イオン、カリウム陽イオン、カルシウム陽イオン、マグネシウム陽イオン、及びアルミニウム陽イオンだけでなく、無毒性四級アミン陽イオン、例えば、アンモニウム陽イオン、テトラメチルアンモニウム陽イオン、テトラエチルアンモニウム陽イオン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、及びN,P-ジベンジルエチレンジアミンが挙げられる。塩基付加塩の生成に有益なその他の代表的な有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが挙げられる。

【0078】

主題の発明の化合物が生薬として投与されることが可能であり得るが、それらを医薬製剤として提供することがまた可能である。それ故、一種以上の医薬上許される担体として必要により一種以上のその他の治療成分と一緒に、本明細書に開示された一種以上の或る化合物、又はそれらの一種以上の医薬上許される塩、エステル、プロドラッグ、アミド、もしくは溶媒和物を含む医薬製剤が本明細書に提供される。一種以上の担体は製剤のその他の成分と適合性であり、かつそのレシピエントに有害ではないという意味で“許される”必要がある。適切な製剤は選ばれる投与の経路に依存する。公知の技術、担体、及び賦形剤のいずれもが好適として使用されてもよく、また当業界、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesで理解されているように使用されてもよい。本明細書に開示された医薬組成物は当業界で知られているあらゆる様式で、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖剤製造、水ひ、乳化、カプセル化、閉じ込め又は圧縮方法により製造されてもよい。

複素環("het")という用語は酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員、飽和もしくは不飽和複素環又は5-10員、二環式複素環を意味する。その環は炭素原子により又は、存在する場合には、窒素原子によりその分子に結合されてもよい。以下が5員、6員又は7員、飽和又は不飽和複素環の例である。

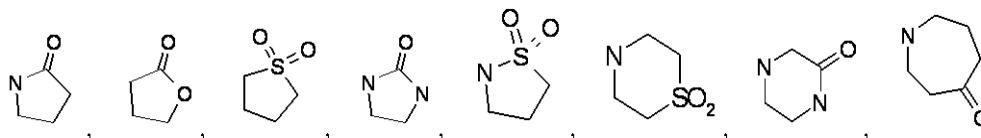
【化29】



【0079】

特にことわらない限り、複素環はケト基を備えていてもよい。例として、下記の複素環が挙げられる。

【化 3 0】

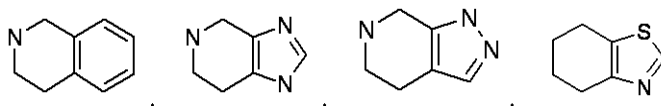


【0080】

5-10員二環式複素環の例はピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジン、下記の式の複素環である。

10

【化 3 1】

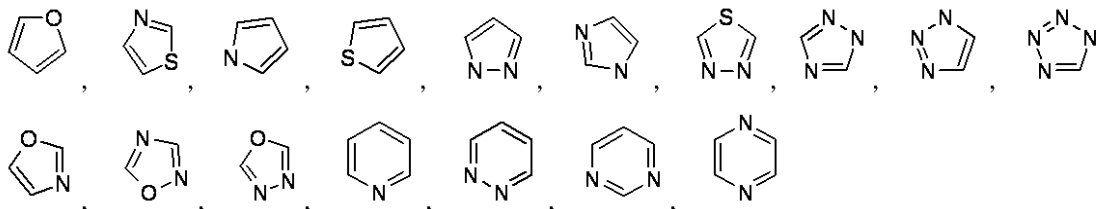


【0081】

複素環という用語は芳香族複素環基を含むが、芳香族複素環基 ("hetアリール") という用語は酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、芳香族系が形成される充分な共役二重結合を含む、5員もしくは6員芳香族複素環基又は5-10員、二環式hetアリール環を表す。その環は炭素原子により又は、存在する場合には、窒素原子によりその分子に結合されてもよい。以下が5員又は6員芳香族複素環基の例である。

20

【化 3 2】



【0082】

30

5-10員二環式hetアリール環の例として、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジンが挙げられる。

本明細書に使用される“ハロゲン”という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードから選ばれるハロゲン置換基を意味する。

"C₁₋₆-アルキル" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキル及び非分岐アルキルを意味し、"C₁₋₄-アルキル" という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。1～4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。これらの例として、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、ネオ-ペンチル又はヘキシルが挙げられる。略号Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等がまた必要により上記基について使用されてもよい。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えばプロピルはn-プロピル及びイソ-プロピルを含み、ブチルはイソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等を含む。

40

"C₁₋₆-アルキレン" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、"C₁₋₄-アルキレン" という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。1～4個の炭素原子を有するアルキレン基が好ましい。これらの例として、メ

50

チレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン又はヘキシレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレンはまた同じ数の炭素原子を有する関連基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピレンはまた1-メチルエチレンを含み、ブチレンは1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンを含む。

"C₂₋₆-アルケニル" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を意味し、"C₂₋₄-アルケニル"

という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を表し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。2～4個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。これらの例として、エテニル又はビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を含む。

【0083】

"C₂₋₆-アルケニレン" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、"C₂₋₄-アルケニレン" という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味する。2～4個の炭素原子を有するアルケニレン基が好ましい。これらの例として、エテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、1,3-ジメチルプロペニレン又はヘキセニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン及びヘキセニレンは同じ数の炭素を有する夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニレンはまた1-メチルエテニレンを含み、またブテニレンは1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレンを含む。

"C₂₋₆-アルキニル" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、"C₂₋₄-アルキニル"

という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの三重結合を有することを条件とする。2～4個の炭素原子を有するアルキニル基が好ましい。これらの例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、又はヘキシニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を含む。

【0084】

"C₂₋₆-アルキニレン" という用語（その他の基の一部であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味し、"C₂₋₄-アルキニレン" という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味する。2～4個の炭素原子を有するアルキニレン基が好ましい。これらの例として、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン又はヘキシニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン及びヘキシニレンは同じ数の炭素原子

を有する夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニレンはまた1-メチルエチニレンを含み、ブチニレンは1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレンを含む。

本明細書に使用される" C_{3-6} -シクロアルキル"という用語(その他の基の一部であるものを含む)は3~8個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味し、5~6個の炭素原子を有する環状アルキル基が好ましい。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルが挙げられる。

" C_{1-6} -ハロアルキル"(その他の基の一部であるものを含む)は1個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素、特に好ましくはフッ素から選ばれたハロゲン原子により置換されている、1~6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。" C_{1-4} -ハロアルキル"は1個以上の水素原子が先に述べられたことと同様に置換されている、1~4個の炭素原子を有する相当する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。 C_{1-4} -ハロアルキルが好ましい。例として、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 が挙げられる。

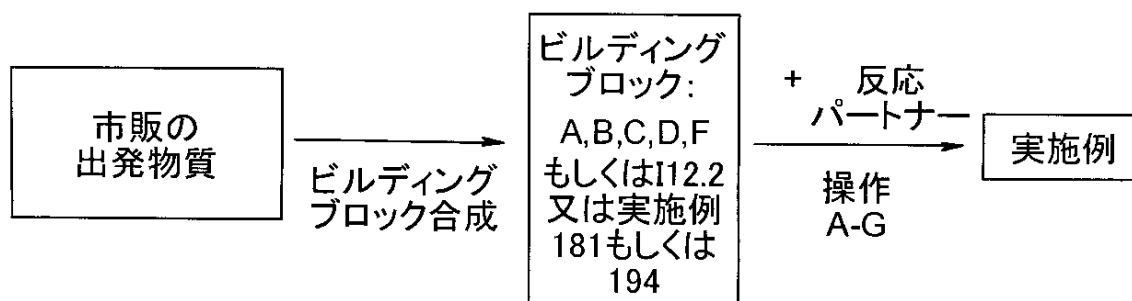
【実施例】

【0085】

S. 実施例についての一般合成操作

下記の一般スキームに従って、本発明の実施例を合成する。

一般合成スキーム:



【0086】

この場合、“ビルディングブロック”及び“反応パートナー”は以下の操作A-Gについて定義され、その中でA、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は先に定義されたとおりである。ビルディングブロック又は反応パートナーが商業上入手し得ない場合には、その合成が市販の物質から開始して、必要な場合には一種以上の中間体“I”を伴って、以下に記載される。

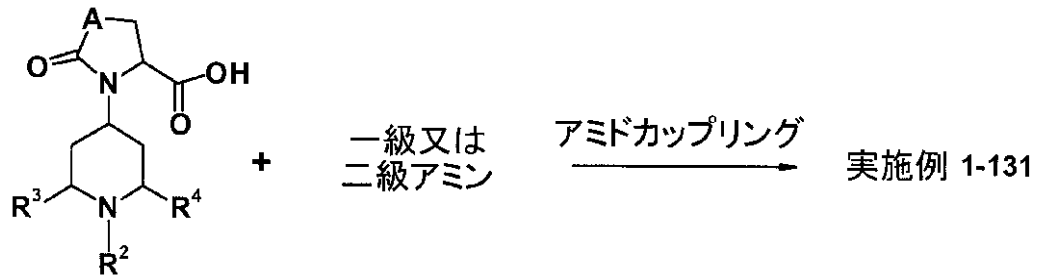
“リンカー”という用語はその定義が R^1 の定義に限定される化学部分を意味するのに使用され、その操作の反応を受けるために述べられた特別な官能基を有することができる。操作Eにおいて、その合成が“ビルディングブロック”を形成する中間体I12.2から開始する。操作Gにおいて、その合成が“ビルディングブロック”を形成する実施例181又は194から開始する。

【0087】

S. 1. 操作A G:

操作 A:

【化 3 3】

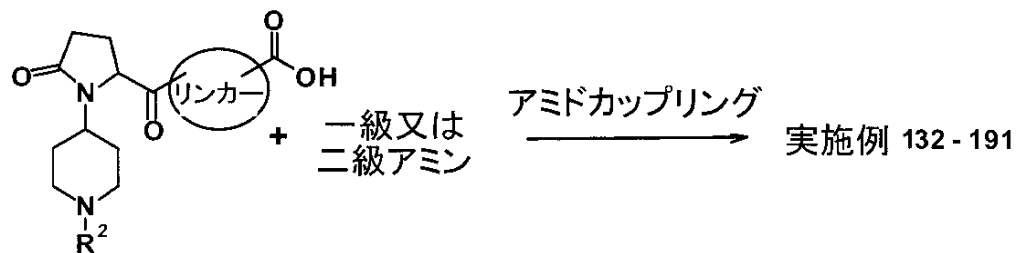
ビルディングブロック A1-A8

10

【0088】

操作 B:

【化 3 4】



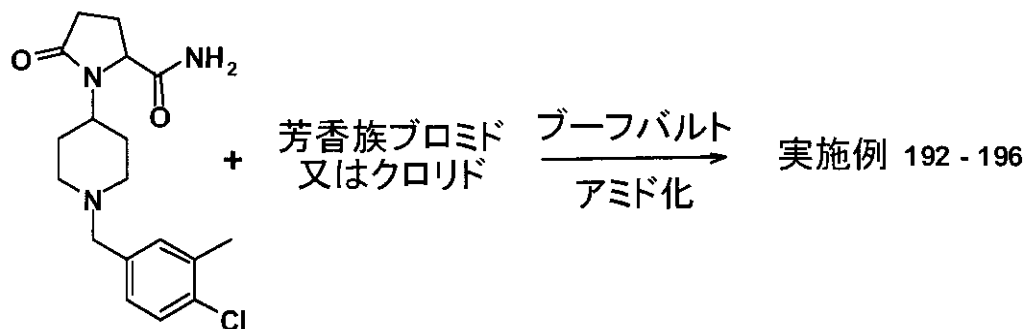
20

ビルディングブロック B1 - B20

【0089】

操作 C:

【化 3 5】



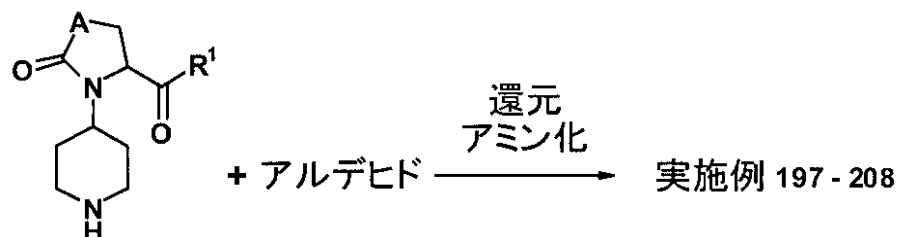
30

ビルディングブロック C1

【0090】

操作 D:

【化 3 6】



40

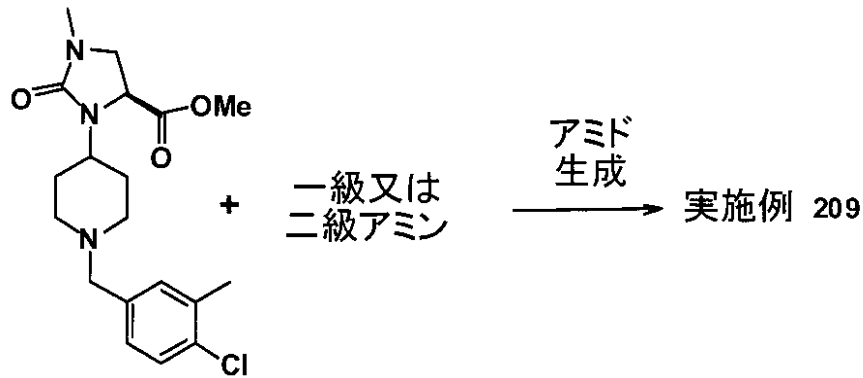
ビルディングブロック D1-D2

【0091】

操作 E:

50

【化 3 7】



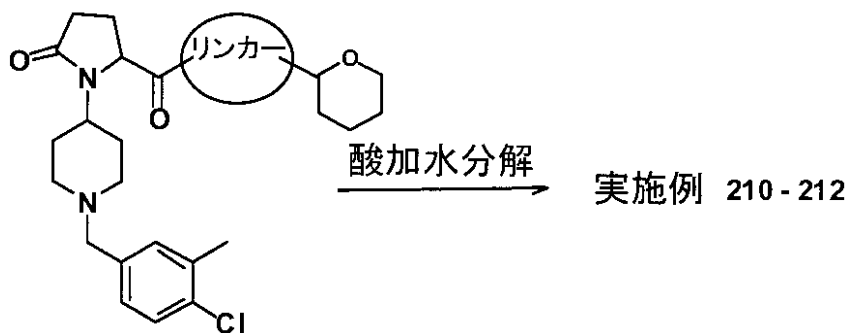
10

1122 (ビルディングブロックA7
を参照のこと)

【0092】

操作 F:

【化 3 8】



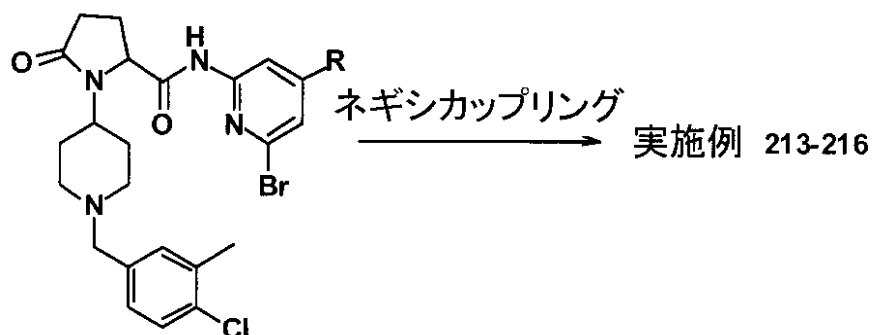
20

ビルディングブロック F1 - F3

【0093】

操作 G:

【化 3 9】



30

40

実施例 181 又は 194

【0094】

S. 2. ビルディングブロック合成

S. 2.1 式Aのビルディングブロックの合成

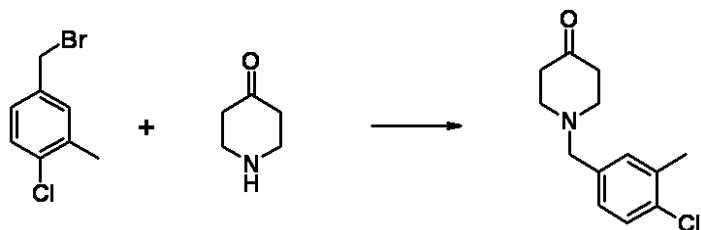
ビルディングブロックA1 - A4の合成

ビルディングブロック A1 の合成

工程 1:

50

【化 4 0】



I1

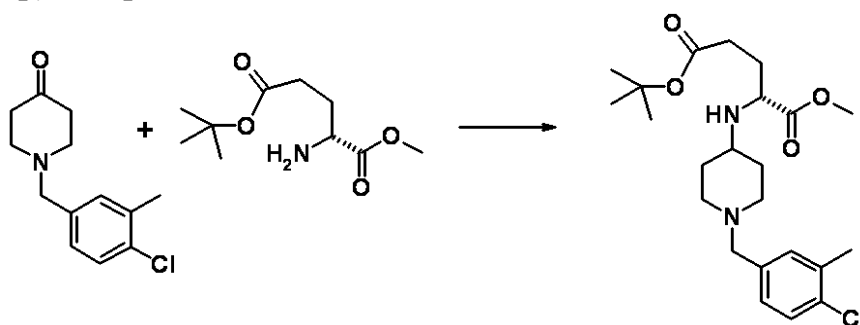
【0095】

アセトニトリル (300 ml) 中の 4-クロロ-3-メチルベンジルブロミド (20 g) [文献 J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, J. Med. Chem. 1989, 32(8), 1757-1763 に従って合成した]、4-ピペリドン (22 g)、 K_2CO_3 (26 g) を 50 °C で 14 時間加熱した。その懸濁液を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 1:1) により精製して中間体 I1 17.4 g を得た。

【0096】

工程 2:

【化 4 1】



I1

I2

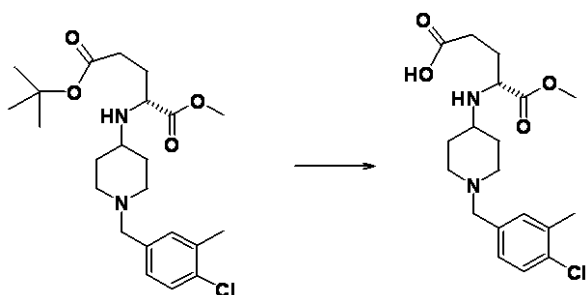
【0097】

中間体 I1 (10 g) 及び D-H-Glu(O^tBu)-OMe (10.8 g) を DMF (200 ml) 及び HOAc (5 ml) に溶解した。次いでモレキュラーシーブ (1.0 g, 4 Å, 粉末) を添加し、その懸濁液を一夜攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (37.5 g) を添加し、生成される中間体イミンの完全な変換が観察されるまでその懸濁液を攪拌した。塩基性 pH を $NaHCO_3$ 水溶液の徐々の添加 (泡生成!) により得、その後に追加の水及び DCM (500 mL) を添加した。有機相を分離し、水相を DCM (500 ml) で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮して中間体 I2 19.5 g (74% 純度) を得た。

【0098】

工程 3:

【化 4 2】



I2

I3

【0099】

10

20

30

40

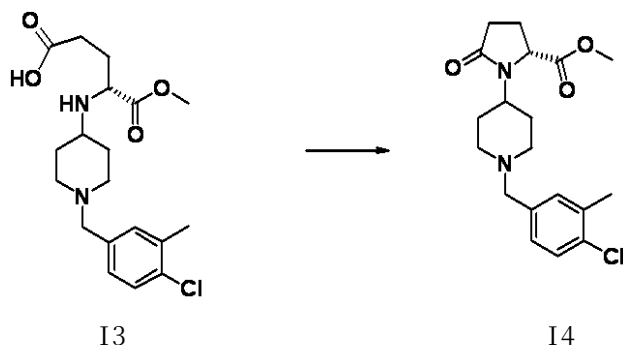
50

中間体 I2 (19.5 g, 純度 74%) を DCM (40 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (20 ml, TFA) に溶解した。その溶液を 25℃ で 14 時間攪拌し、その後に追加の TFA 40 ml を添加し、その溶液を続いて更に 7 時間攪拌した。次いでその反応混合物を真空中で濃縮し、トルエンに溶解し、再度濃縮して中間体 I3 29.5 g (純度 55%) を得た。

【0100】

工程 4:

【化 4 3】



10

【0101】

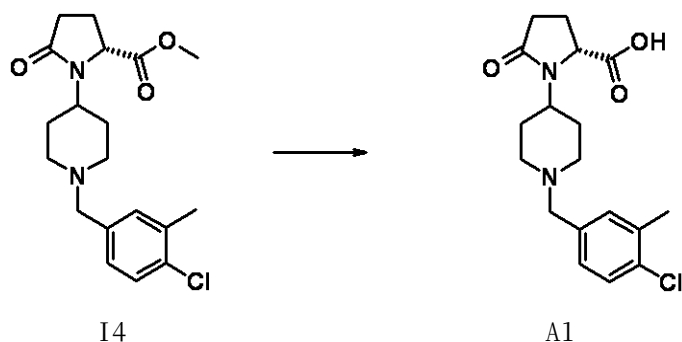
中間体 I3 (29 g, 純度 55%) を DCM (100 ml) 及び DIPEA (22 ml) に溶解した。TBTU (15 g) を添加し、その溶液を 30 分間攪拌した。次いで DCM (150 ml)、水 (100 ml) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 ml) を添加し、有機相を分離し、水相を DCM (100 ml) で 1 回抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮して油を得、次いでこれを逆相 HPLC により分別した。ビルディングブロック D1 を含む画分を真空中で濃縮し、次いで塩基性 pH を NaHCO₃ 溶液の添加で調節し、生成物を DCM で抽出して中間体 I4 8.1 g を得た。

20

【0102】

工程 5:

【化 4 4】



30

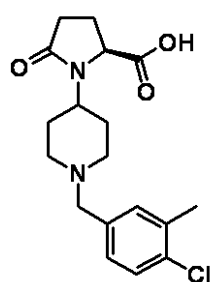
【0103】

中間体 I4 (7 g) をジオキサン (50 ml) に溶解した。2.5 M LiOH 溶液 (23 ml) 及び水 (20 ml) を添加し、25℃ で一夜攪拌した。その溶液を 4N HCl 水溶液で酸性にし、次いで真空中で濃縮した。残渣を水、アセトニトリル及び少量のジオキサンに溶解し、凍結乾燥してビルディングブロック A1 の固体 10.4 g (純度 71%) を得た。

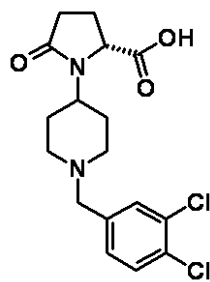
40

ビルディングブロックを酸 A1 と同様にして合成した。

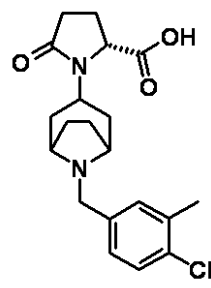
【化 4 5】



A2



A3



A4

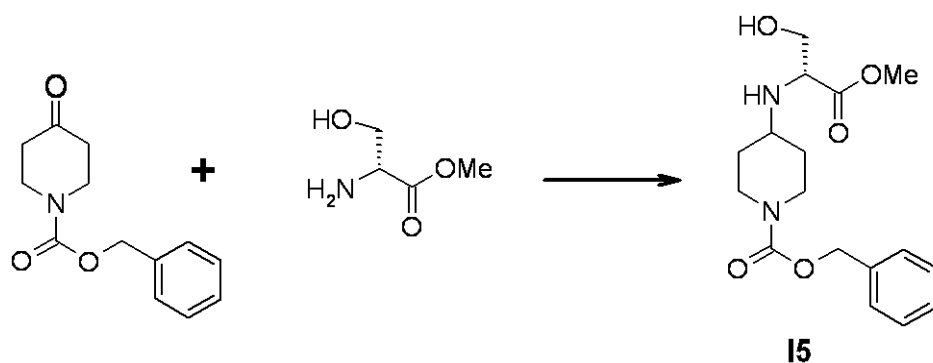
10

【0104】

ビルディングブロック A5 の合成

工程 1:

【化 4 6】



15

20

【0105】

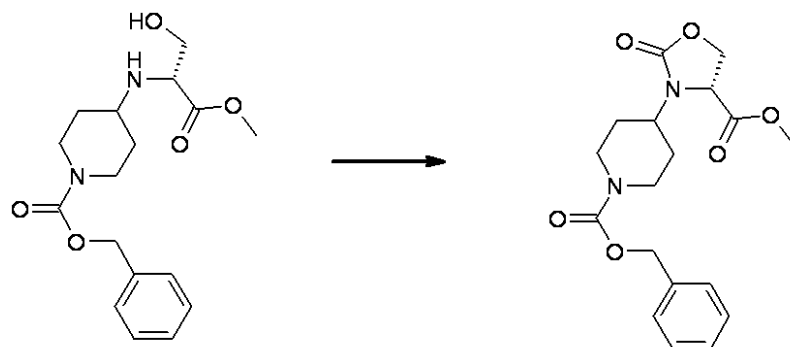
酢酸 (5.7 ml) を DCM (382 ml) 中の (R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (5.98 g) 及び 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (9.86 g) の攪拌懸濁液に添加し、その条件を 70 分間維持した。次いで得られる溶液にトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (28.51 g) を一度に添加し、得られる懸濁液を一夜攪拌した。次いでその反応混合物を NaHCO_3 の飽和水溶液で中和し、有機相を減圧で 60 ml に濃縮し、 NaHCO_3 の飽和水溶液及び固体 Na_2CO_3 で塩基性 (pH 8.5) にし、MeOH (20 ml) を添加し、相を分離し、水相を DCM: MeOH 3:1 混合物で 2 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発、乾燥させて生成物を得た。粗生成物 15 (17.58 g) を更に精製しないで次の工程で使用した。

HPLC (R_t) = 2.48 分 (方法 L)

【0106】

工程 2:

【化 4 7】



15

16

40

【0107】

50

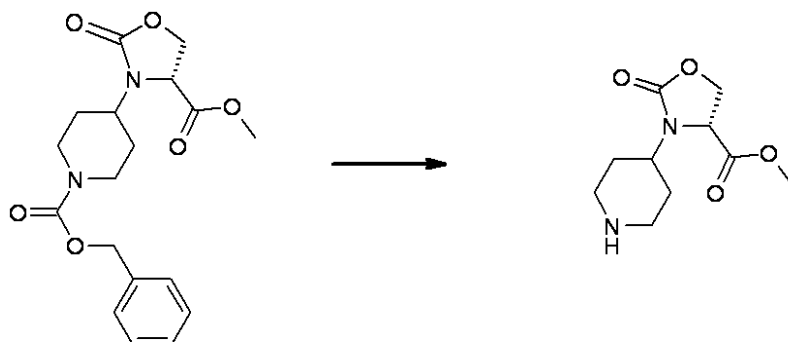
中間体 I5 (8 g, 35% 含量) を THF (250 ml) に溶解し、次いでトリエチルアミン (3.48 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (100 mg) 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (5.40 g) を順に添加し、全混合物を攪拌し、窒素雰囲気下で 48 時間還流した。溶媒及び揮発物を減圧で除去し、得られる残渣を EtOAc (150 ml) に吸収させ、水 (3 x 100 ml)、10% クエン酸 (100 ml) 及び食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発、乾燥させて生成物 (6.6 g) を得た。これを 2 回精製した (Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ 50 g, 最初の精製で EtOAc/n-ヘキサン 80/20 そして第二の精製で 100% EtOAc で溶離した); 標題化合物 (1.27 g).

HPLC (R_t) = 3.16 分 (方法 G)

【0108】

工程 3:

【化 48】



I6

I7

【0109】

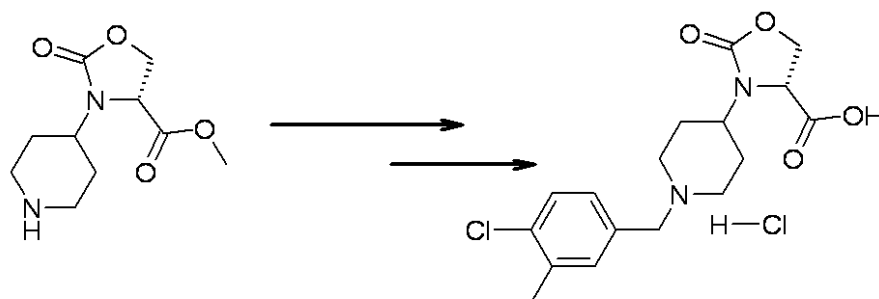
50% MeOH 水溶液 (4 ml) 中の 10% Pd/C (380 mg) の懸濁液を MeOH (28 ml) 中の中間体 I6 (3.79 g) の攪拌溶液に添加した。次いでその混合物を水素の正圧のもとに 14 時間攪拌した。次いでその反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、そのケーキを MeOH (4 x 10 ml) で洗浄し、濾液を減圧で蒸発、乾燥させて所望の遊離アミン (2.2 g) を得た。

HPLC (R_t) = 0.51 分 (方法 L)

【0110】

工程 4 + 5:

【化 49】



I7

A5

【0111】

中間体 I7 (1.01 g) を窒素雰囲気下で乾燥アセトニトリル (17.8 ml) 中で懸濁させ、4-ブロモメチル-1-クロロ-2-メチル-ベンゼン (1.46 g) 及び K₂CO₃ (1.22 g) を順に添加し、全体を一夜攪拌した。溶媒を減圧で除去し、残渣を EtOAc (50 ml) に吸収させ、水 (1 x 30 ml) で洗浄し、層を分離し、水相を EtOAc (1 x 50 mL) 及び 3:1 DCM:MeOH 混合物 (50 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発、乾燥させた。残渣を DCM に吸収させ、10g-SCX カートリッジに装填

10

20

30

40

50

し、DCM (50 ml)、MeOH (50 ml)、次いでアンモニア (0.5 M MeOH 溶液 50 ml) で溶離した。MeOH 及びメタノール性アンモニア画分を減圧で蒸発させて真空中で生成物 (895 mg) をメチルエステルとベンジルエステルの混合物 (LC-MSにより 4.5 : 1) として得た。

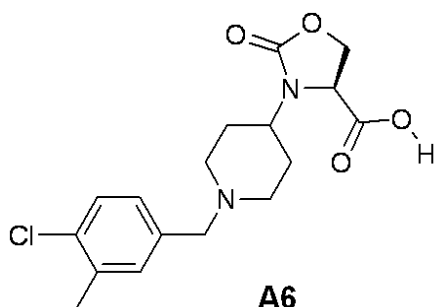
そのエステルの混合物 (895 mg) を THF (10 ml) 中で懸濁させ、次いで MeOH (2 ml) を添加し、その溶液を氷で冷却し、LiOH·H₂O (155 mg) 及び水 (10 ml) を連続して添加した。その反応液を室温に温め、得られる溶液を 70 分間攪拌した。その反応混合物をジエチルエーテル (10 ml) で希釈し、相を分離し、次いで水相を 6 N HCl の滴下添加により pH 4 に酸性にし、一夜にわたって凍結乾燥してカルボン酸-塩酸塩を得た。残渣を 4 : 1 DCM : iPrOH 混合物中で懸濁させ、室温で 10 分間攪拌し、次いで綿で濾過し、溶媒を減圧で蒸発、乾燥させて生成物 (844 mg) を得た。

HPLC (Rt) = 2.12 分 (方法 H)

下記のビルディングブロックを酸 A5 と同様にして合成した。

【0112】

【化50】

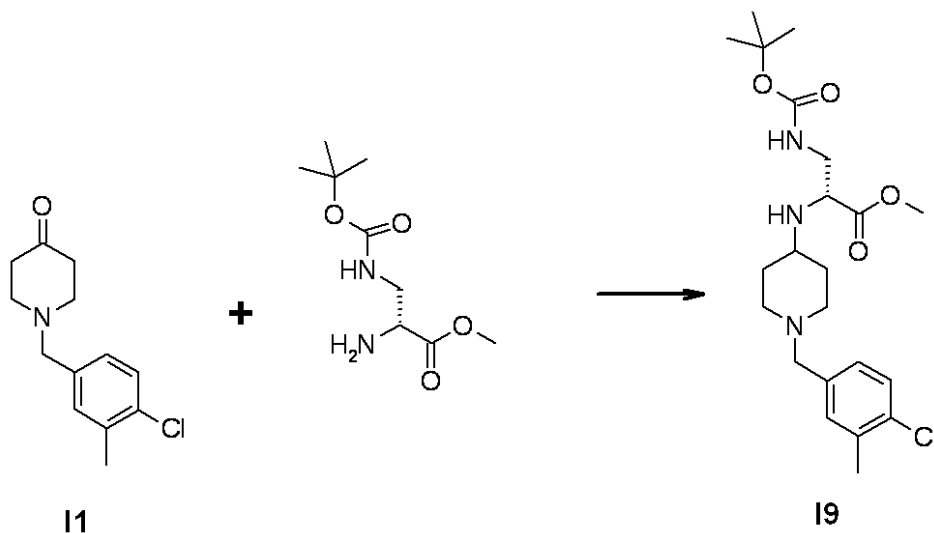


【0113】

ビルディングブロック A7 の合成

工程 1:

【化51】



【0114】

DCM (200 ml) 中の (R)-2-アミノ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (5.0 g) 及び 1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-オン (5.13 g) の攪拌懸濁液に、酢酸 (2.81 ml) を添加した。70 分後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (14.56 g) を一度に添加し、得られる懸濁液を 48 時間攪拌した。次いでその反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (1 x 150 ml) で希釈し、2 層を分離し、水層を DCM (1 x 200 ml) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で

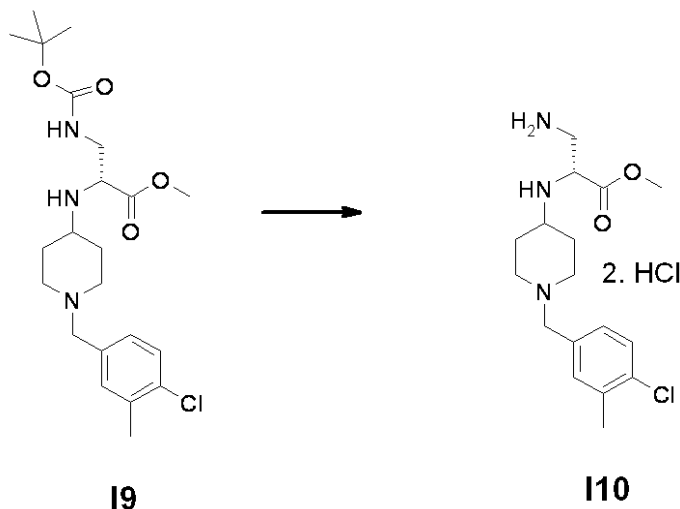
乾燥させ、蒸発、乾燥させて生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（バイオテージ（登録商標）SP1；65M シリカゲルカートリッジ；勾配溶離：12倍容のカラム中でDCM/MeOH/NH₃ 98/2/0.2 から80/20/2 まで）により精製してI9（7.0 g）を得た。

HPLC (R_t) = 10.03 分（方法 0）

【0115】

工程 2:

【化52】



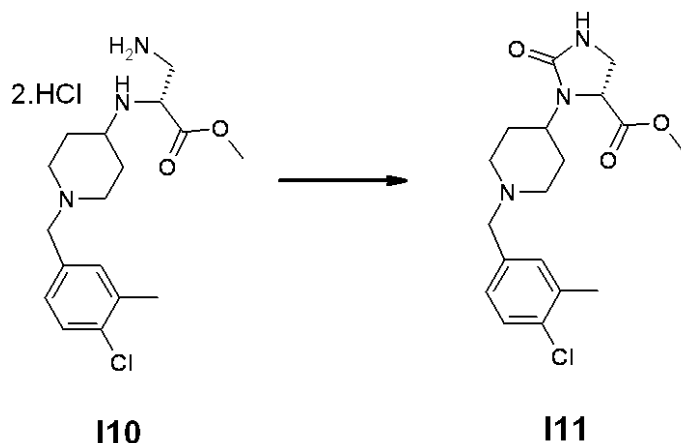
【0116】

中間体 I9 の攪拌溶液(ジオキサン (50 ml)中7.00 g)に、室温で、HCl (1,4-ジオキサン中の4N溶液39.78 ml)を滴下して添加した。次いでMeOH (20 ml) を添加し、その反応混合物を一夜攪拌した。溶媒及び揮発物を減圧で除去し、残渣をジエチルエーテルですり碎き、生成物I10 (6.1 g)を得た。HPLC (R_t) = 1.89 分（方法 H）

【0117】

工程 3:

【化53】



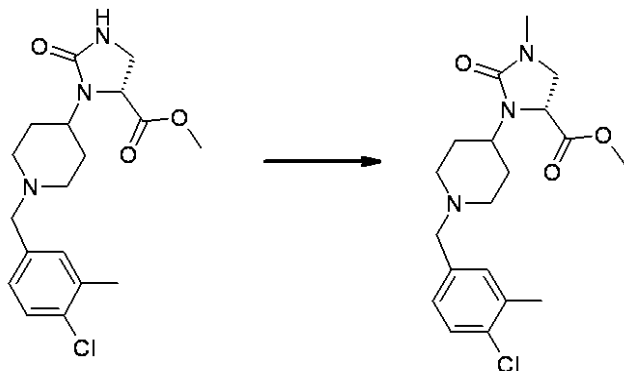
中間体 I10 (6.1 g) をTHF (300 ml)中で懸濁させ、次いでトリエチルアミン (12.41 ml)、及び1,1'-カルボニルジイミダゾール (5.99 g)を続いて添加し、その反応液を100分間にわたって窒素雰囲気下で還流した。その反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧で蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（バイオテージ（登録商標）SP1；65M シリカゲルカートリッジ；勾配溶離：12倍容のカラム中でDCM/MeOH/NH₃ 98/2/0.2 から80/20/2 まで）により精製して、固体を得、これをジエチルエーテルですり碎いて、I11 (1.85 g)を得た。

HPLC (R_t) = 8.37 分（方法 0）

【0118】

工程 4:

【化54】

**I11****I12**

10

【0119】

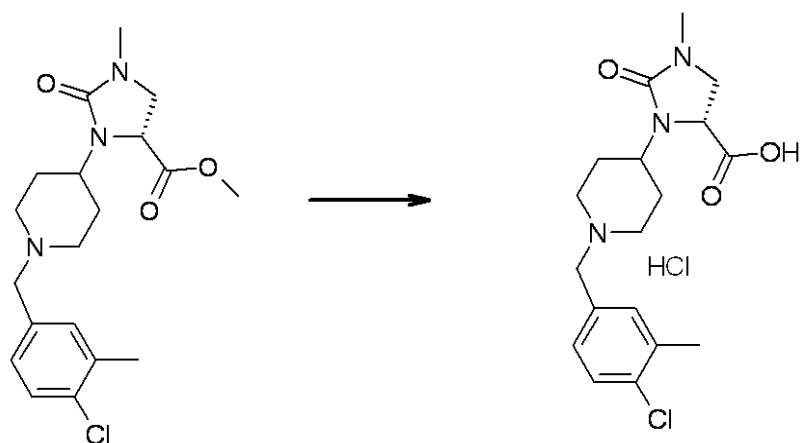
窒素雰囲気下の -50°C のTHF中のカリウムt-ブトキシドの攪拌溶液(7.38 ml, 1M)を乾燥THF(45 ml)中の中間体 I11 (1.80 g)の溶液に滴下して添加した。1時間後に、乾燥THF(5 ml)中のヨードメタン(0.46 ml)の溶液を得られる懸濁液に滴下して添加し、その温度を1時間にわたって 0°C に温めた。この時間後に、過剰のヨードメタンを室温で減圧で除去し、その反応を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ (10 ml)で停止し、塩を濾過し、濾液をEtOAc(30 mL)及び食塩水(15 ml)で希釈し、層を分離し、有機層を食塩水(15 ml)でもう一度洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発、乾燥させて無色の油を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(バイオテージ(登録商標)SP1; 6.5Mシリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: 15倍容のカラム中でDCM/MeOH 98/2から80/20まで)により精製して、生成物I12(600 mg)を得た。

HPLC (R_t) = 8.92 分 (方法 0)

【0120】

工程 5:

【化55】

**I12****A7**

30

40

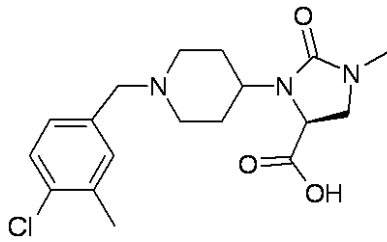
【0121】

中間体 I12 (0.9 g)を4N HCl(30 ml)に溶解し、1時間還流した。溶媒を蒸発させて油状残渣を得、これをアセトンに吸収させ、蒸発、乾燥させて白色の固体を得、これをジイソプロピルエーテルですり碎いてビルディングブロック A7 (0.79 g,)を得た。

HPLC (R_t) = 5.48 分 (方法 0)

50

ビルディングブロック A8 をA7と同様にして合成した。
【化56】



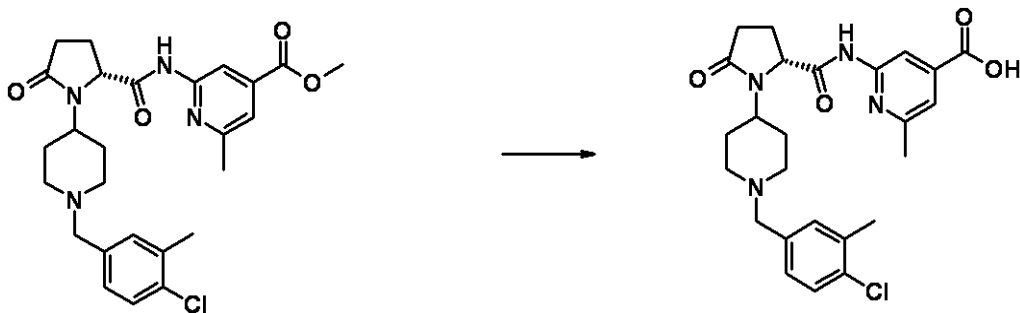
A8

10

【0122】

S.2.2.式Bを有するビルディングブロックの合成
ビルディングブロックB1の合成

【化57】



B1

20

実施例87

25℃のジオキサン(10 ml)中の実施例87(350 mg)の攪拌溶液にLiOH(aq)(0.7 ml, 2.5 M)及び水(2 ml)を添加した。3時間後に、4N HCl 水溶液を添加してそのpHを1-2に調節した。その溶液を真空中で濃縮し、水及びアセトニトリルを添加し、その混合物を凍結乾燥してビルディングブロック B1 を得た。HPLC: 1.25 分(方法D)。

30

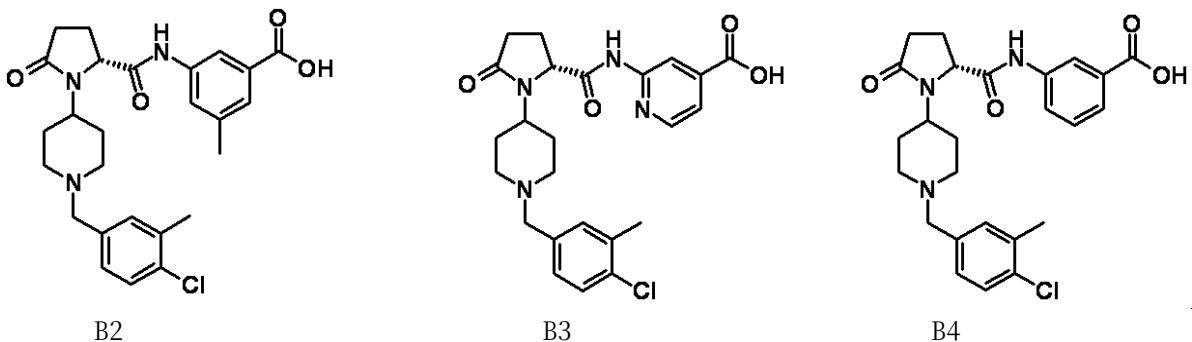
これを更に精製しないで次の工程で使用した。

【0123】

ビルディングブロックB2 - B15の合成

ビルディングブロックB2-B15をビルディングブロック B1 と同様にして実施例88-92(B2-B6), 110(B7), 113(B8), 111(B9), 112(B10), 109(B11), 216(B12), 215(B13), 195(B14), 194(B15)から合成した。

【化58】



B2

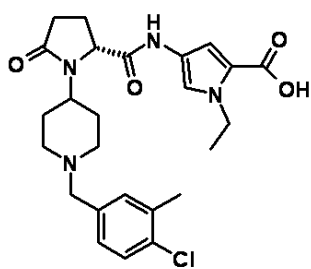
B3

B4

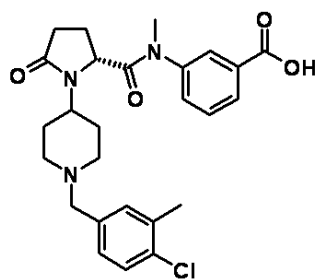
40

【0124】

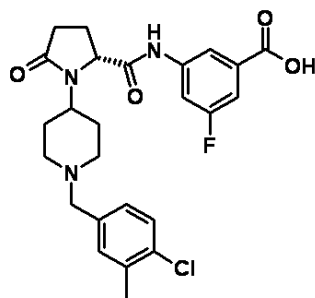
【化 5 9】



B5

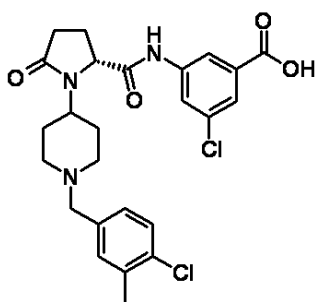


B6

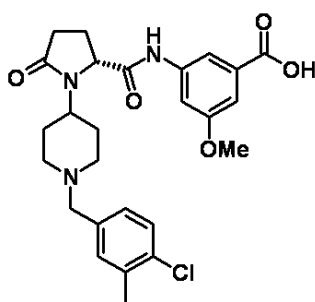


B7

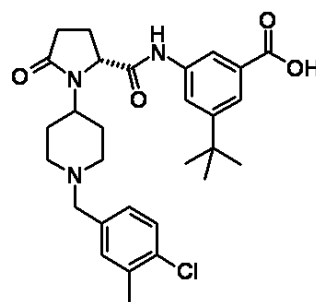
10



B8

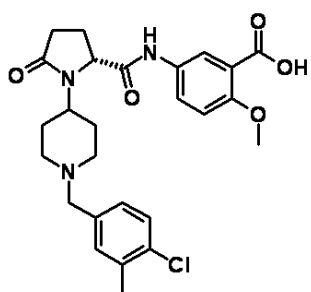


B9

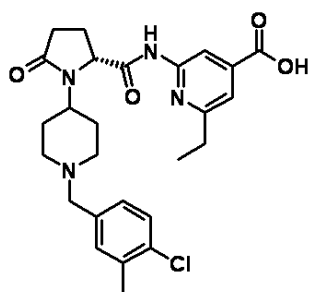


B10

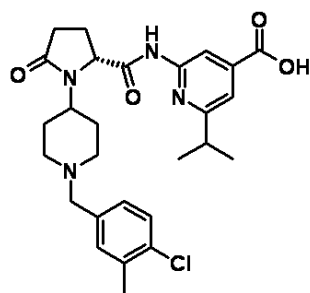
20



B11

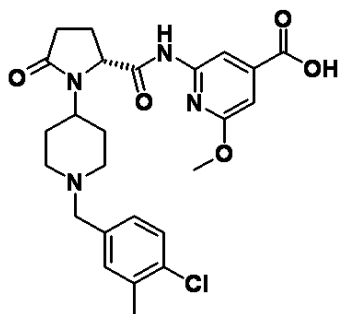


B12

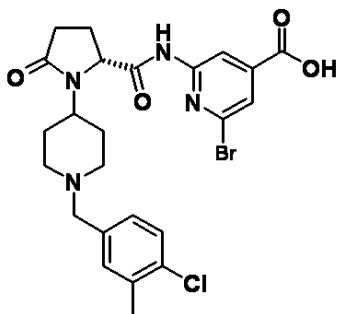


B13

30



B14



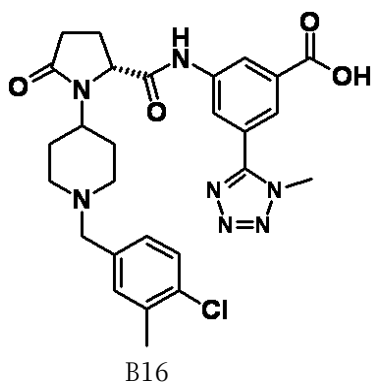
B15

40

【 0 1 2 5 】

ビルディングブロック B16 の合成

【化 6 0】



10

【0126】

工程 1:

3-ブromo-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド

DCM (50 ml)中の3-ブromo-5-ニトロ-安息香酸 (2.1 g) の溶液に塩化オキサリル (1.5 ml)を添加した。1滴のDMF を添加し、その反応液を室温で2時間攪拌した。その反応液を真空で濃縮した。これをTHF に溶解し、0℃のTHF (22 ml)中のメチルアミンの前もって冷却された2M溶液に滴下して添加した。これを室温に温め、更に一夜攪拌した。その反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残渣をEtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮して生成物 (2.1 g)を残した。Rt 1.37分 (方法 D)。

20

【0127】

工程 2:

5-(3-ブromo-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール

-15℃のDCM (15 ml)中の3-ブromo-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド (0.6 g) の溶液に無水トリフルリン酸 (0.6 ml) を添加し、その反応液を30分間攪拌した。ナトリウムアジド (226 mg) を添加し、その反応液を室温に温め、更に一夜攪拌した。NaHCO₃(aq) を添加してその反応液を中和し、その混合物をEtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (9:1 ~ 2:8 シクロヘキサン:EtOAc)により精製して標題化合物 (290 mg) を得た。R_f = 0.51 (3:2 シクロヘキサン:EtOAc)。

30

【0128】

工程 3:

3-ブromo-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン

EtOAc (100 ml)中の5-(3-ブromo-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール (2.1 g) の溶液を20℃、部屋の圧力、1 ml/分の流量でラネーニッケルカートリッジを使用してH-cube (登録商標) 装置で水素化した。反応完結後に、その混合物を真空で濃縮し、MeOHですり碎いた。その固体を濾過し、更にすり碎き、空気乾燥して標題化合物 (290 mg)を得た。Rt 1.25分 (方法 D)。

【0129】

40

工程 4:

1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-ブromo-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド

DMF (100 ml)中のDIPEA 塩としての1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (2.6 g) の溶液にDIPEA (2.1 g)、及びHATU (4 g)を添加した。3-ブromo-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン (1.4 g) を添加し、その反応液を室温で一夜攪拌した。その反応混合物を濾過し、濾液を水とEtOAcの間に分配した。有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM:MeOH 100:0 ~ 95:5 の勾配)

50

により精製して標題化合物 (400 mg)を得た。 $R_f = 0.19$ (95:5 DCM:MeOH).

【0130】

工程 5:

3-({1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステル

MeOH (20 ml)中の1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-ブromo-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (400 mg) の溶液にトリエチルアミン (140 μ l)、DMF (5 ml)、及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II) クロリド (50 mg) を添加し、その反応液を3バールのCO雰囲気下で80℃で2日攪拌した。その反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残渣を水とEtOAcの間に分配し、次いで有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM:MeOH 100:0 ~ 95:5 の勾配) により精製して標題化合物 (400 mg)を得た。 $R_f = 0.37$ (95:5 DCM:MeOH).

【0131】

工程 6:

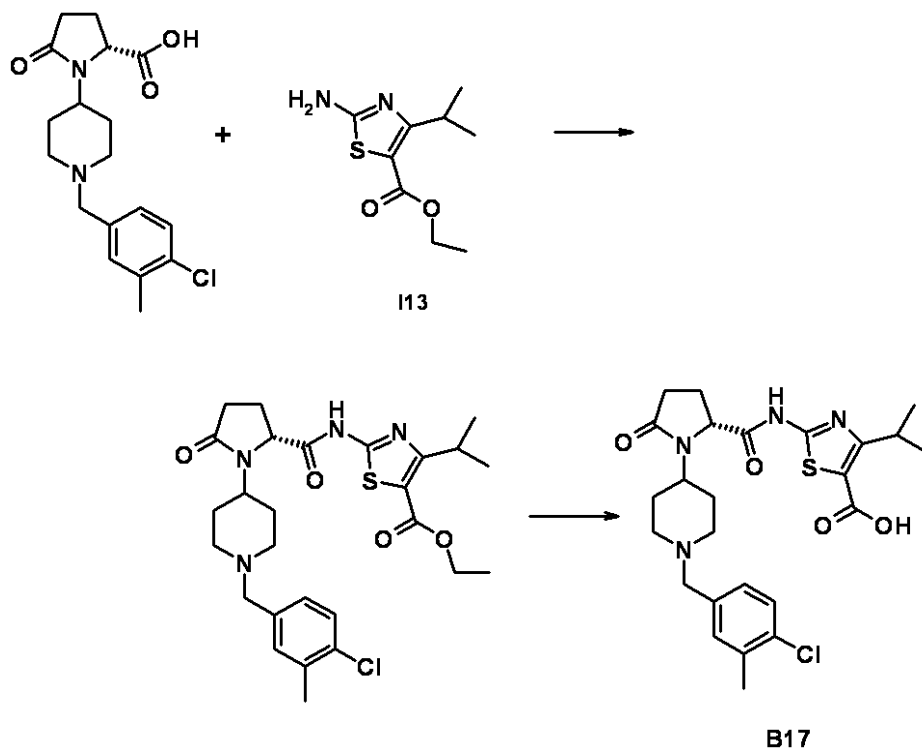
3-({1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸

室温のMeOH (10 ml) 中の3-({1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステル (270 mg) の溶液に4M NaOH(aq) (10 ml) を添加し、その反応液を一夜攪拌した。有機層及び水層を分離し、有機層を真空で濃縮した。残渣をトルエン及びジエチルエーテル中で連続してすり碎いて標題化合物 (220 mg)を残した。 $R_t = 0.96$ 分 (方法 E).

【0132】

ビルディングブロック B17の合成

【化61】



【0133】

工程 1:

室温のDMF (5 ml) 中の 1-[1-(4-クロロ-3-メチル-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg) の攪拌溶液にDIPEA (1.1 ml)、続いてHATU (1.1 g)を添加した。45分後、中間体 I13 (0.34 g) を添加し、その反応液を室温で一夜攪拌した。飽和食塩水溶液、続いてEtOAc を添加した。有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮し、残渣をHPLCにより精製して生成物 (557 mg)を得た。

(R_t 1,50 分, 方法 D)

【0134】

工程 2:

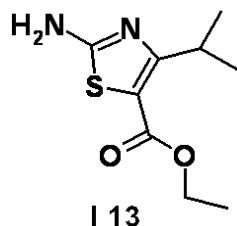
ジオキサン (5 ml) 中の工程 1 の生成物 (557 mg) の攪拌溶液に十分な量の水に溶解された水酸化リチウム (195 mg) を添加した。一夜攪拌した後、その反応液をHCl(aq) (4M)で酸性にし、次いで真空で濃縮した。残渣をHPLCにより精製してビルディングブロックB17 (155mg)を得た。

(R_t 1.34分, 方法 D).

【0135】

ビルディングブロック B17のためのI13 の合成

【化62】



【0136】

工程 1:

エチル 2-ブロモ-4-メチル-3-オキソペンタノエート

氷酢酸(15 ml) 中の酢酸ナトリウム (1.9 g) の懸濁液に4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸エチルエステル (2 g)を添加し、その反応混合物を10℃に冷却した。次いで臭素 (0.7 ml) を滴下して添加した。得られる溶液を室温に温め、1時間攪拌した。その反応が完結し (TLCにより)、真空で濃縮して粗エチル生成物 3.8 gを得、これを次の合成工程で直接使用した。

【0137】

工程 2:

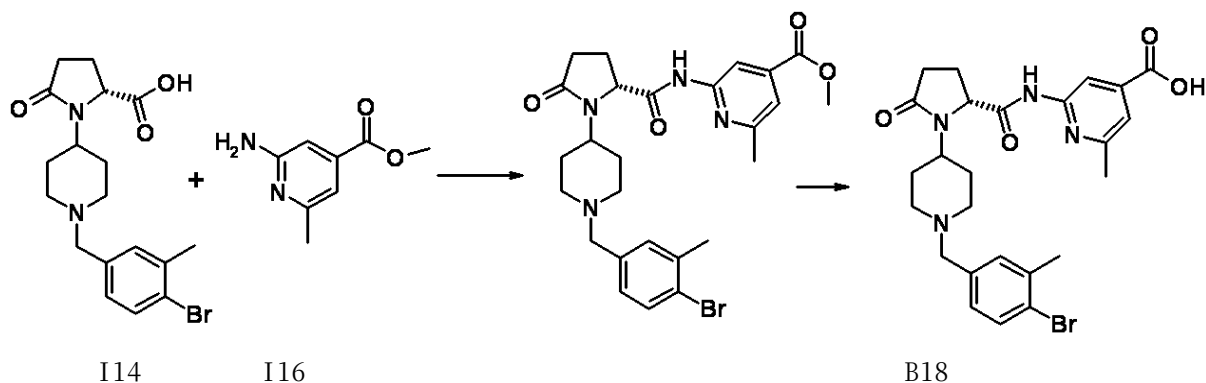
エチル 2-アミノ-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボキシレート (I13)

エタノール (10 mL) 中のチオ尿素 (1.1 g)の溶液を還流させた。次いでエチル 2-ブロモ-4-メチル-3-オキソペンタノエート (3.0 g) を添加し、その反応混合物を更に1時間還流した。その反応が完結し (TLCにより)、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100% DCM → 90:10 DCM:MeOH) にかけて生成物 (1.1 g)を得た。

【0138】

ビルディングブロック B18の合成

【化 6 3】

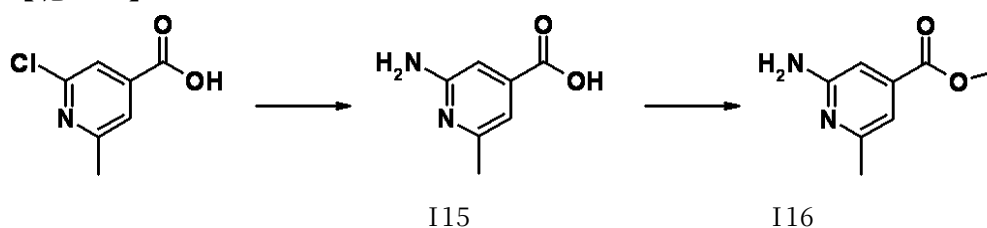


10

【0139】

中間体 I14 を操作 D に従って合成し、続いてケン化した。
中間体 I16 の合成

【化 6 4】



20

【0140】

工程 1:

2-クロロ-6-メチルニコチン酸 (9 g)、アンモニア水溶液 (44 ml)、Cu(II)SO₄ (0.9 g) 及び硫化ナトリウム (0.32 g) をオートクレーブに添加し、155℃に一夜加熱した。粗生成物を水中で懸濁させて生成物 I15 (3.6 g) を得た。濾液を濃縮し、再度水中で懸濁させて生成物 I15 更に 1.9 g を得た。HPLC: R_t = 0.37 分 (方法 D)

工程 2:

MeOH 50 ml に室温で塩化アセチル (3 ml) を滴下して添加した。15分後、中間体 I15 (2.3 g) を添加し、その混合物を 50℃で一夜攪拌した。その溶液を濃縮した後、得られる残渣をアセトン中で懸濁させ、次いで濾過し、真空で 50℃で乾燥させて、生成物 I16 (4.1 g) を得た。

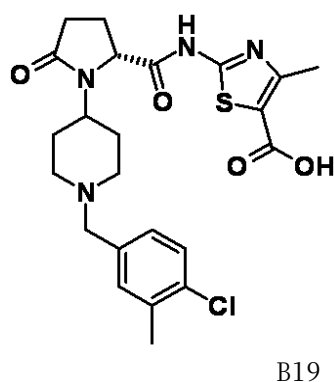
30

HPLC: R_t = 0.91 分 (方法 D)

【0141】

ビルディングブロック B19 の合成

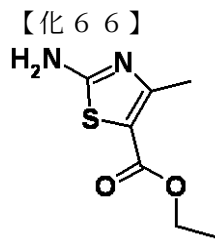
【化 6 5】



40

【0142】

B19 を B17 と同様にして合成した。ビルディングブロック B19 のための I13a の合成は I13 についての合成と同様であった。



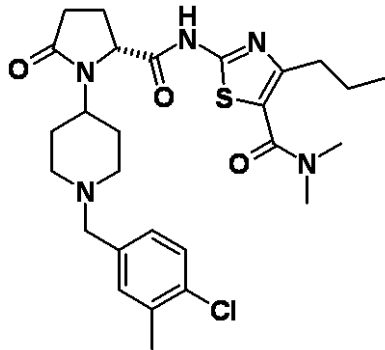
I13a

【 0 1 4 3】

ビルディングブロック B20 の合成

10

【化 6 7】



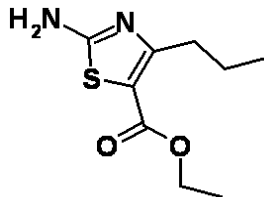
20

B20

【 0 1 4 4】

B20 をB17 と同様にして合成した。ビルディングブロック B20 のためのI13bの合成はI13 についての合成と同様であった。

【化 6 8】



30

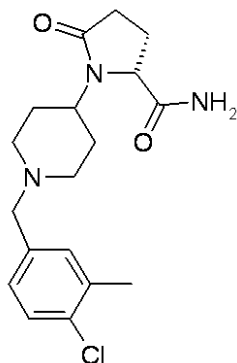
I13b

【 0 1 4 5】

S. 2.3.式Cを有するビルディングブロックの合成

ビルディングブロック C1 の合成

【化 6 9】



40

そのN,N-ジイソプロピルエチルアミン塩としてのビルディングブロック A1 (500 mg)を不活性雰囲気下で乾燥DMF (7 ml) 中で懸濁させ、TBTU (836 mg)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.53 ml)を添加した。室温で1時間攪拌した後、ヘキサ

50

メチルジシラザン(0.44 ml)を添加し、その混合物を6時間攪拌した。TBTU(334 mg)及びヘキサメチルジシラザン(0.22 ml)の更なる部分を添加し、その反応液を更に18時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発させ、残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液とEtOAcの間に分配した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(20 g Isolute(登録商標)シリカゲルカートリッジ; 溶離剤: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.5)により精製して標題化合物(295 mg)を得た。

UPLC (R_t) = 1.24 分 (方法 M)

【0146】

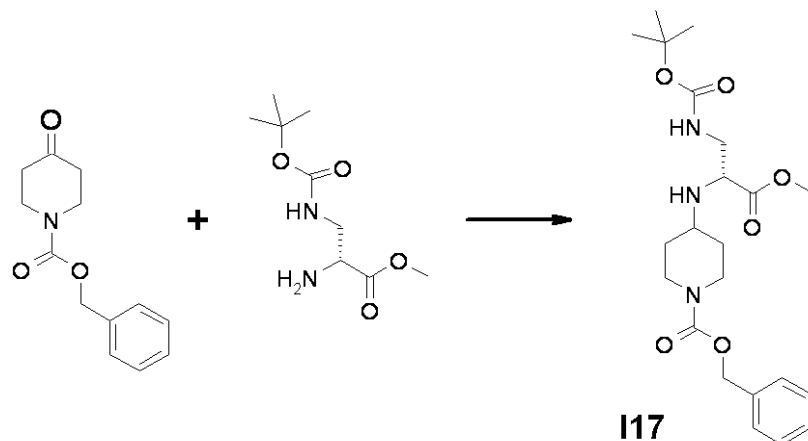
S.2.4.式Dを有するビルディングブロックの合成

10

ビルディングブロック D1 の合成

工程 1:

【化70】



20

【0147】

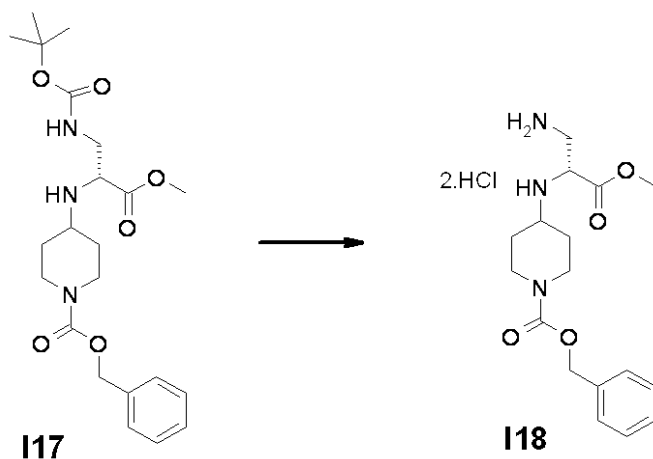
中間体 I17 をI9の合成について記載された操作に従って (R)-2-アミノ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (10.00 g) 及び4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸フェニルエステル (12.07 g)から出発して調製した。生成物 19.50 g (含量70%)を得た。HPLC (R_t) = 3.20 分 (方法 Q)

30

【0148】

工程 2:

【化71】



40

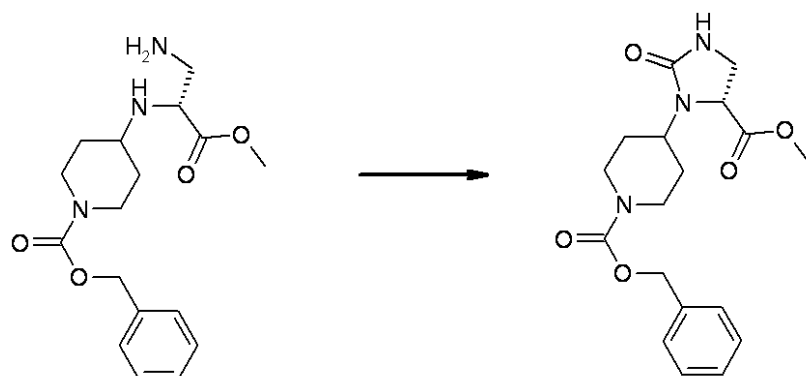
中間体 I18 をI10の合成について記載された操作に従ってI17 (19.5 g, 含量70%)から出発して調製した。生成物 12.50 g (含量75%)を得た。HPLC (R_t) = 1.96 分 (方法 H)

【0149】

50

工程 3:

【化 7 2】

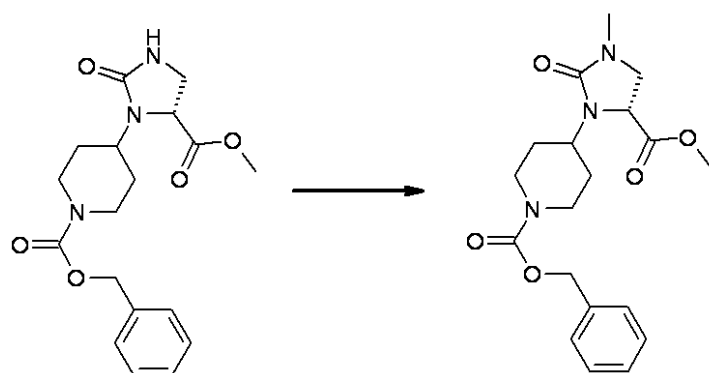
**I18****I19**

中間体 I19 を I11 の合成について記載された操作に従って I18 12.50 g (含量 75%) から出発して調製した。生成物 2.90 g を得た。HPLC (R_t) = 2.79 分 (方法 H)

【0150】

工程 4:

【化 7 3】

**I19****I20**

中間体 I20 を I12 の合成について記載された操作に従って I19 (2.70 g) から出発して調製した。得られた生成物 = 2.45 g (含量 85%) を更に精製しないで次の工程で使用した。HPLC (R_t) = 3.00 分 (方法 H)

【0151】

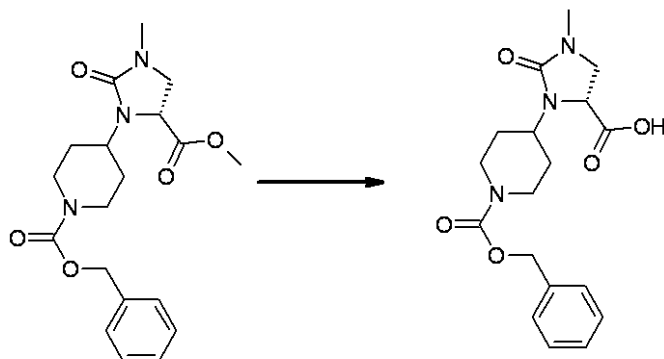
工程 5:

10

20

30

【化 7 4】

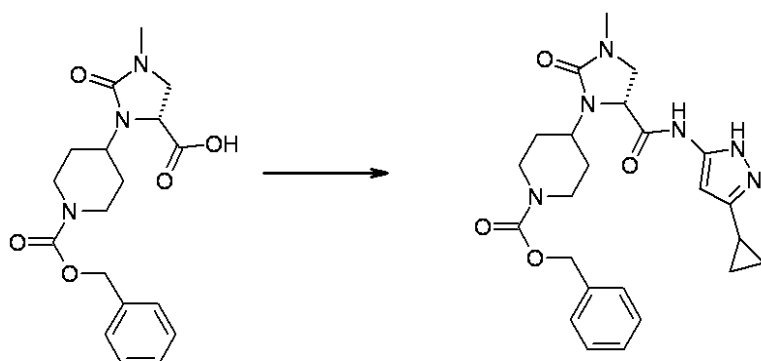
**I20****I21**

THF (60 ml) 及び水 (10 ml) 中の中間体 I20 (2.40 g, 含量 85%) の水で冷却された溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.68 g, 16.30 ミリモル) を添加した。その温度を 25 °C に温め、得られる溶液を出発物質の完全な消失まで攪拌した (3 時間)。有機溶媒を減圧で蒸発させ、水性残渣を水 (10 ml) で希釈し、4N HCl で pH 2.5 に酸性にした。EtOAc (50 ml) を添加し、相を分離し、有機層を食塩水 (20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発、乾燥させた。残渣を 1/1 n-ヘキサン/Et₂O 混合物ですり碎き、固体を真空で 40 °C で乾燥させて I21 (1.90 g) を得た。HPLC (R_t) = 2.65 分 (方法 H)

【0152】

工程 6:

【化 7 5】

**I21****I22**

中間体 I21 (1.80 g) を乾燥 DMF (15 ml) に溶解し、得られる溶液を窒素雰囲気下で攪拌した。HATU (2.46 g) 及び DIPEA (3.22 ml) を連続して添加し、全体を室温で 30 分間攪拌した。次いで 3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (1.02 g) を一度に添加し、その反応混合物を 40 °C で一夜加熱した。次いで追加の HATU (2.27 g) 及び 3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (0.68 g) を添加し、その加熱を 8 時間維持した。その反応混合物を減圧で濃縮し、得られる残渣を水 (40 ml) 及び EtOAc (50 ml) で希釈した。層を分離し、有機相を 1M HCl (3 x 20 ml)、10% Na₂CO₃ 水溶液 (2 x 20 ml)、水 (1 x 20 ml) 及び食塩水 (1 x 25 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発、乾燥させ、固体を得た。残渣をジイソプロピルエーテルですり碎いて生成物 I22 (1.70 g) を得た。HPLC (R_t) = 2.85 分 (方法 H)

【0153】

工程 7:

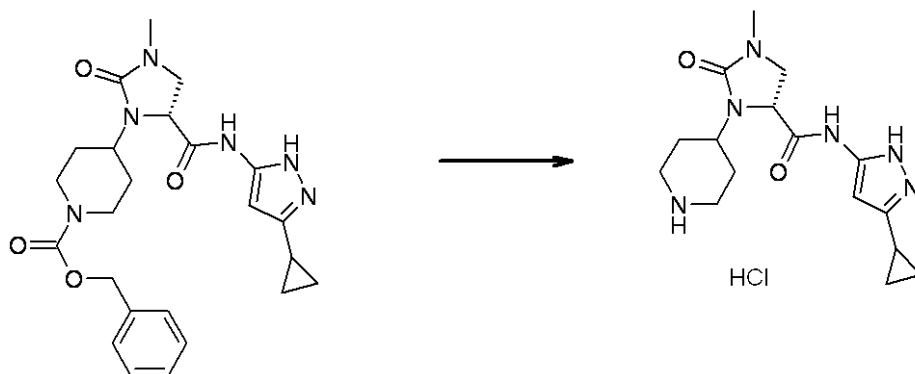
10

20

30

40

【化 7 6】



10

I22**D1**

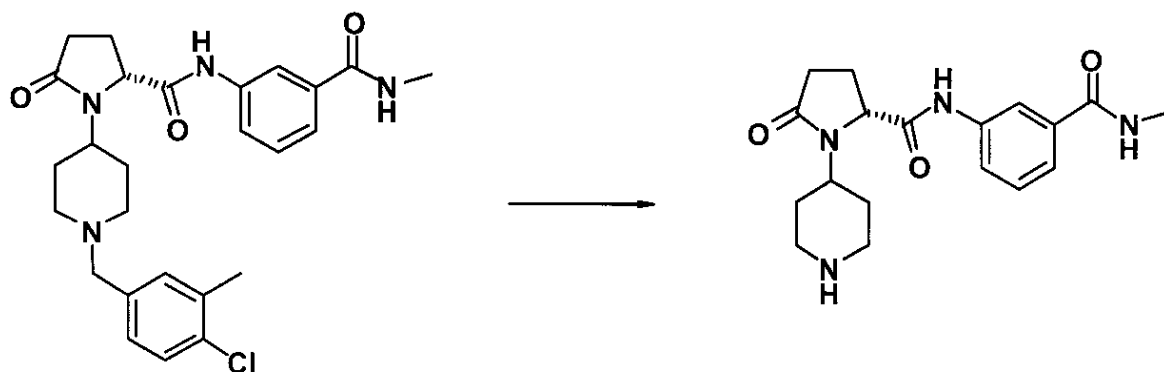
80% 水性エタノール (5 ml) 中の 10% Pd/C (211 mg) の懸濁液を EtOH (30 ml) 中の中間体 I22 (1.7 g, 含量 90%) の攪拌溶液に添加した。次いで全体を水素の正圧のもとに攪拌した。4 時間後、追加の触媒 (100 mg) を添加し、その条件を一夜維持した。次いでその反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、ケーキを EtOH (3 x 10 ml) で慎重に洗浄し、濾液を減圧で蒸発、乾燥させた。残渣を 8/2 EtOAc/MeOH 混合物 (30 ml) に溶解し、HCl (1,4 ジオキサン中の 4N 溶液 6 ml) で処理して相当する塩酸塩を生成した。溶媒を蒸発、乾燥させ、残渣を MTBE ですり碎き、固体を濾過し、真空で 40 °C で乾燥させてビルディングブロック D1 (1.20 g) を得た。HPLC (R_t) = 1.60 分 (方法 H)

20

【0154】

ビルディングブロック D2 の合成

【化 7 7】



30

実施例 35**D2**

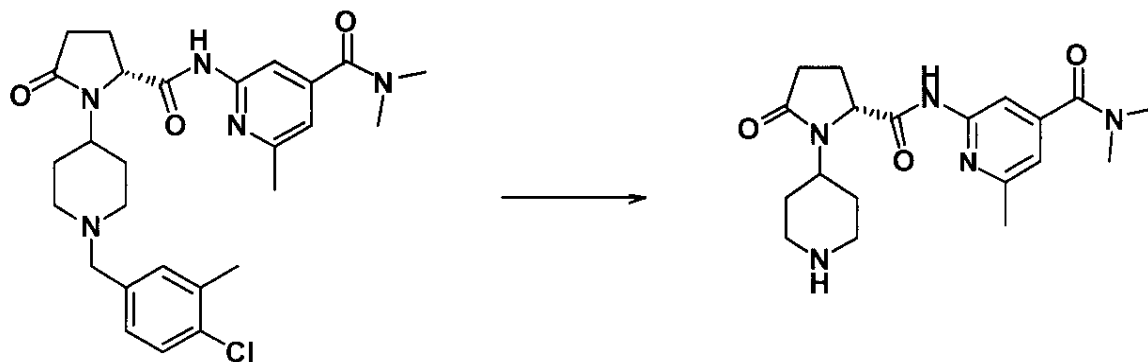
実施例 35 (1.0 g) を MeOH (20 ml) に溶解し、Pd/C を添加し、その混合物を 50 °C で 3.5 kg/cm² (50 psi) で 12 時間にわたって水素化した。この期間後に、Pd/C を更に添加し、その混合物を 50 °C で 3.5 kg/cm² (50 psi) で 7 時間にわたって再度水素化した。次いでその溶液を濾過し、真空で濃縮してビルディングブロック D2 0.62 g を得、これを更に精製しないで使用した。HPLC: 0.98 分 (方法 D)

40

【0155】

ビルディングブロック D3 の合成

【化 7 8】



10

実施例 135

D3

ビルディングブロック D3 をビルディングブロック D2 と同様にして実施例 135 から出発して調製した。

S. 2.5 中間体 I12.2 (操作 Eのためのビルディングブロック)の合成

ビルディングブロック A6 の合成、工程 4 を参照のこと。

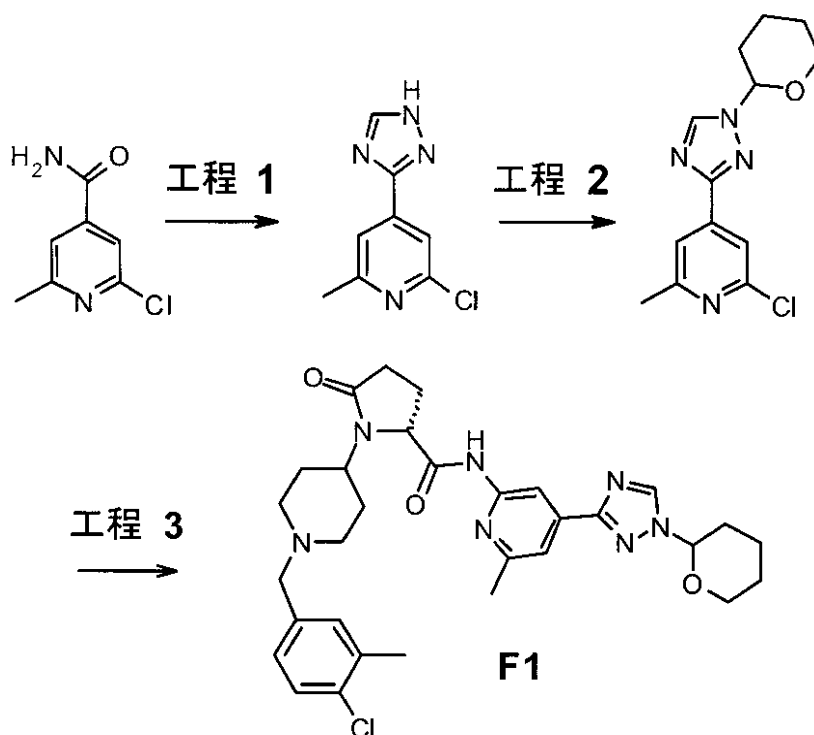
【0156】

S. 2.6. 式 F を有するビルディングブロックの合成

20

ビルディングブロック F1 の合成

【化 7 9】



30

40

工程 1:

2-クロロ-6-メチル-イソニコチンアミド (1.23 g) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.05 ml) を不活性雰囲気下で乾燥 DMF (4 ml) に溶解し、得られる溶液を 90℃ に加熱し、1 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (8 ml) 中のヒドラジンアセテート (3.32 g) の溶液を滴下して添加した。その混合物を 90℃ に加熱し、1 時間攪拌した。溶媒を減圧で除去し、残渣を NaHCO₃ の飽和水溶液と EtOAc の間に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g Iso

50

lute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: ヘキサン/EtOAc 1/1 から 3/7 まで) により精製して 2-クロロ-6-メチル-4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン (0.92 g) を得た。GC (R_t) = 13.21 分 (方法 = 3A)

【0157】

工程 2:

2-クロロ-6-メチル-4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン (120 mg) 及び 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (84 μ L) を不活性雰囲気下で乾燥DCM (3.5 mL) 中で懸濁させ、ピリジニウムp-トルエンスルホネート (15.5 mg) を添加した。その反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。その溶液をDCM で希釈し、水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 溶離剤: ヘキサン/EtOAc 3/7) により精製して生成物 (155 mg) を得た。UPLC (R_t) = 1.51 分 (方法 M)

【0158】

工程 3:

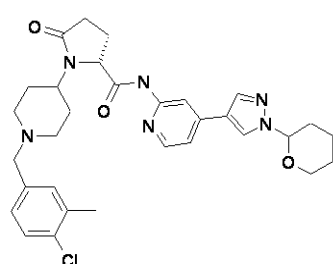
2-クロロ-6-メチル-4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン (33.0 mg, 0.12 ミリモル) 及びビルディングブロック C1 を不活性雰囲気下で乾燥ジオキサン (1.2 mL) に溶解し、酢酸パラジウム(II) (2.12 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (10.9 mg) 及び炭酸セシウム (81.0 mg) を続いて添加した。その混合物を 100 °C に加熱し、18 時間攪拌した。室温に冷却した後、その反応混合物をDCM で希釈し、水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: DCM/MeOH 97/3 から 95/5 まで) により精製してビルディングブロック F1 (70 mg) を得た。UPLC (R_t) = 1.75 分 (方法 M)

【0159】

ビルディングブロックF2及びF3の合成

ビルディングブロックF2及びF3をビルディングブロックF1と同様にして調製した。

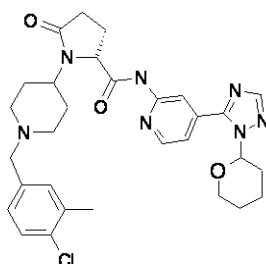
【化80】



F2

UPLC (R_t) = 1.69 分

方法 M



F3

UPLC (R_t) = 3.10 分

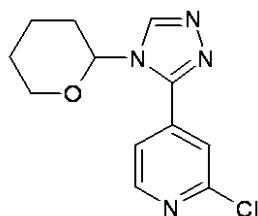
方法 M

【0160】

クロロピリジンを以下のように調製した。

2-クロロ-4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン

【化81】



10

20

30

40

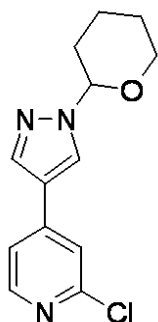
50

2-クロロ-4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジンを2-クロロ-6-メチル-4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジンと同様にして調製した。

UPLC (R_t) = 1.68 分 (方法 M)

【0161】

2-クロロ-4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ピリジン
【化82】



10

4-ブromo-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.73 g) 及び 2-クロロピリジン-4-ボロン酸 (0.20 g) を不活性雰囲気下で乾燥DMF (2 mL) に溶解し、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) (102 mg)、続いて炭酸セシウム (0.84 g) を添加した。その混合物を 80 °C に加熱し、2 時間攪拌した。室温に冷却した後、その反応混合物を DCM で希釈し、無機塩を濾過した。濾液を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (20 g Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: ヘキサン/EtOAc 10/0 から 8.5/1.5 まで) により精製して標題化合物 (144 mg) を得た。UPLC (R_t) = 1.39 分 (方法 M)

20

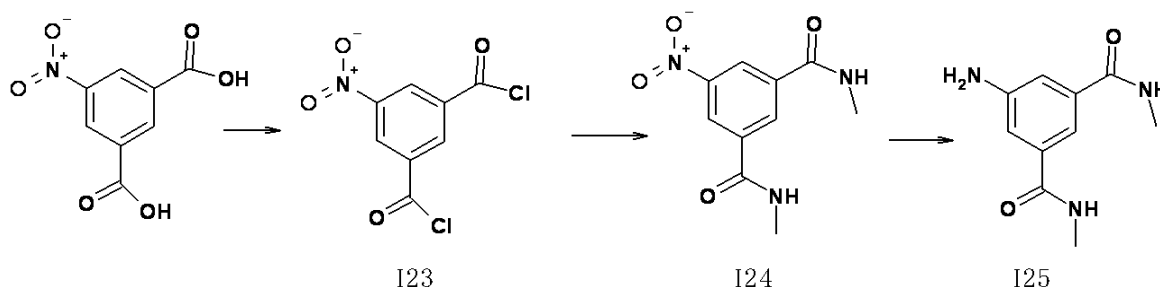
【0162】

S.3 操作A - Fのための反応パートナーの合成

S.3.1.操作A 及びBのための一級又は二級アミンの合成

実施例7のための (I25) の合成

【化83】



30

【0163】

工程 1:

DCM 中の 5-ニトロイソフタル酸 (20.0 g) の攪拌混合物に塩化オキサリル (36 mL, DCM 中 2M)、続いて DMF (0.5 mL) を添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後に揮発物を真空中で除去した。残渣を乾燥トルエン中で懸濁させ、再度濃縮して粗生成物 I23 (10 g) を得、これを更に精製しないで次の工程で使用した。

40

【0164】

工程 2:

I23 (10 g) を THF (20 mL) に溶解し、-20 °C で攪拌下で THF (80 mL) 中のメチルアミン (40 mL, THF 中 2M) の溶液に滴下して添加した。20 分後、その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルですり碎いて固体を生成し、これを濾過し、乾燥させて中間体 I24 (3.53 g) を得た。

50

【0165】

工程 3:

MeOH (30 ml) 中の中間体 I24 (0.52 g) の溶液を室温でラネーニッケル(90 mg) の存在下で14時間にわたって水素 (3.5 kg/cm² (50 psi)) で処理した。次いでその混合物を濾過し、真空で濃縮してI25を得た。その化合物を更に精製しないで次の工程で使用した。

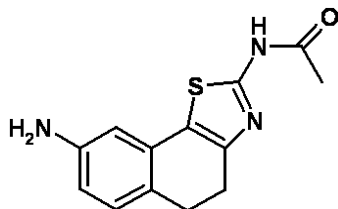
HPLC (R_t) = 0.33 分 (方法 D)

【0166】

実施例10のためのN-(8-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

10

【化84】



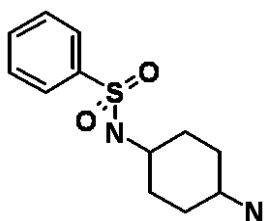
この中間体をW02006040279に従って合成した。

【0167】

実施例29のためのN-(4-アミノ-シクロヘキシル)-ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化85】



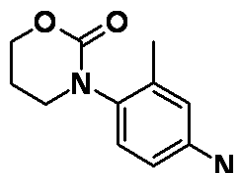
この中間体をW02001096295と同様にして合成した。

【0168】

30

実施例30のための3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-[1,3]オキサジナン-2-オンの合成

【化86】



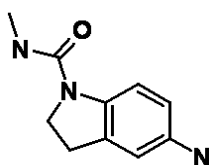
この中間体をW02005111029と同様にして合成した。

【0169】

40

実施例37のための5-アミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸メチルアミドの合成

【化87】



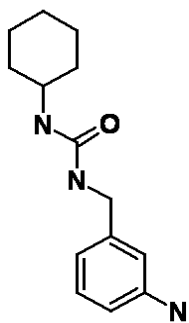
この中間体をW02008113760と同様にして合成した。

【0170】

50

実施例 39 のための 1-(3-アミノ-ベンジル)-3-シクロヘキシル-尿素の合成

【化 88】



10

工程 1: 1-シクロヘキシル-3-(3-ニトロ-ベンジル)-尿素

3-ニトロ-ベンジル-アミン (5 g) を THF (130 ml) 中で懸濁させ、シクロヘキシルイソシアネート (7 ml) を 25 °C で滴下して添加した。2 時間攪拌した後、得られる沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、5 % NH₄OH 水溶液で処理した。濾過し、乾燥させた後、標題化合物を単離した (4.5 g, FP 168-169 °C)。

【0171】

工程 2: 1-(3-アミノ-ベンジル)-3-シクロヘキシル-尿素

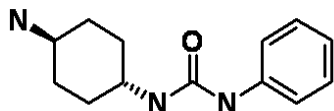
1-シクロヘキシル-3-(3-ニトロ-ベンジル)-尿素 (4 g) をエタノール (70 ml) 中で懸濁させ、ラネーニッケル (2 g) を添加した。攪拌下でヒドラジン水溶液 (2.5 ml, 80 %) を添加した。DMF を添加し (50 ml)、その反応混合物を更に 2 時間攪拌し、濾過した。その溶液を真空で蒸発させて標題化合物 (3 g, R_f = 0.43 DCM/エタノール 19:1) を得た。

20

【0172】

実施例 44 のための トランス-1-(4-アミノ-シクロヘキシル)-3-フェニル-尿素の合成

【化 89】



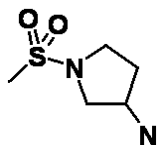
30

この中間体を W02005095339 と同様にして合成した。

【0173】

実施例 53 のための 1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イルアミンの合成

【化 90】



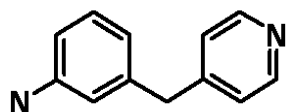
この中間体を W02006118256 と同様にして合成した。

【0174】

40

実施例 66 のための 3-ピリジン-4-イルメチル-フェニルアミンの合成

【化 91】



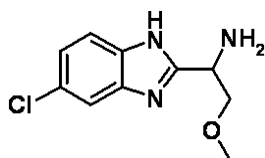
この中間体を W02004009546 と同様にして合成した。

【0175】

実施例 67 のための 1-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メトキシ-エチルアミンの合成

50

【化 9 2】

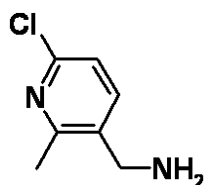


この中間体をW02004056784と同様にして合成した。

【0176】

実施例70のためのC-(6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミンの合成

【化 9 3】



【0177】

工程 1:

2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

DMF (200 ml) 中の(E)-3-アミノ-ブト(but)-2-エンニトリル (100 g) 及びプロピン酸メチルエステルの溶液を25℃で2時間攪拌し、更に1時間還流した。ダウサー
ム(100 ml)を添加し、温度を230℃に上昇させた。DMF 及びMeOHを蒸留して除いた
。その反応混合物を冷却し、EtOAc (200 ml)を添加し、得られる結晶を濾過し、EtOAc
及びエーテルで洗浄して標題化合物 (44.8 g, FP>250℃)を得た。

【0178】

工程 2:

6-クロロ-2-メチル-ニコチノニトリル

2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル (44 g) 及びPOC
13 (250 ml) の混合物を3時間還流した。その反応混合物を真空中で乾燥させ、氷続い
て濃アンモニア水溶液(300 ml)を添加した。水層をEtOAc で抽出した。有機層を分離
し、乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (23.5 g, BP(18ミリバール) 119-1
20℃)を得た。

【0179】

工程 3:

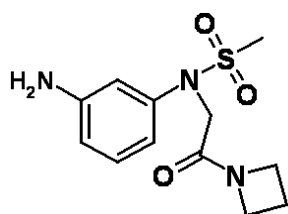
C-(6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミン

25℃のTHF (120 ml) 中の6-クロロ-2-メチル-ニコチノニトリル (6 g) の溶液
にNaBH₄ (3 g)を添加し、続いてBF₃ エーテラート(6 ml)を滴下して添加した。その反
応混合物を3時間攪拌した。MeOH (100 ml)及び2N HCl (100 ml)を添加し、1時
間還流した。有機溶媒を真空中で除去し、濃NaOH (40 ml)を添加し、続いてジエチルエ
ーテルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮し、続いてシリカゲル (EtOA
c / MeOH 80:20)で濾過した。標題化合物をMeOH/HCl から結晶化した(5.5 g)。

【0180】

実施例75のためのN-(3-アミノフェニル)-N-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチ
ル)メタンスルホンアミドの合成

【化 9 4】



10

20

30

40

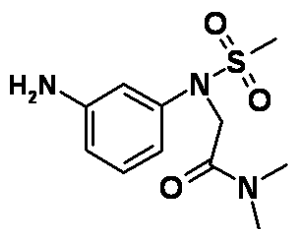
50

この中間体をW02006114371と同様にして合成した。

【0181】

実施例76のためのN-(3-アミノフェニル)-メチルスルホンアミド)-N,N-ジメチルアセトアミドの合成

【化95】



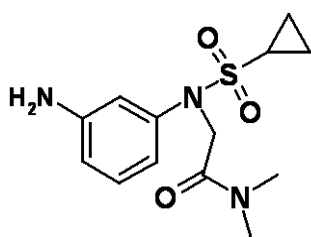
10

この中間体をW02006114371と同様にして合成した。

【0182】

実施例78のためのN-(3-アミノフェニル)-シクロプロパンスルホンアミド)-N,N-ジメチルアセトアミドの合成

【化96】



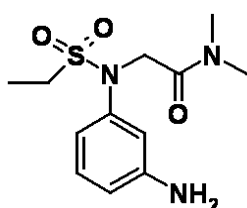
20

この中間体をW02006114371と同様にして合成した。

【0183】

実施例79のための2-[(3-アミノ-フェニル)-エタンスルホニル-アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミドの合成

【化97】



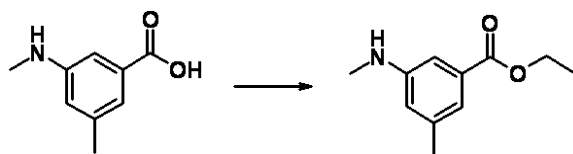
30

この中間体をW02006114371と同様にして合成した。

【0184】

実施例88のためのエチル 5-アミノ-3-メチルベンゾエートの合成

【化98】



40

酸 2 g をエタノール性HCl 22 mL に溶解し、60℃で2日間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、更に精製しないで使用した。

【0185】

実施例92のためのエチル 3-メチルアミノベンゾエートの合成

【化 9 9】



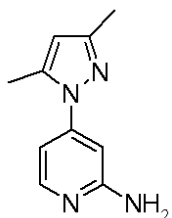
酸 2 g をエタノール性 HCl 22 mL に溶解し、60℃で2日間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、更に精製しないで使用した。

【0186】

実施例 102 のための 4-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミンの合成

10

【化 100】



10 ml のマイクロウェーブ反応器に 4-クロロ-ピリジンアミン (0.5 g) 及び 3,5-ジメチルピラゾール (1.12 g) を仕込み、次いで塩酸 (37%, 0.5 ml) 及びジオキサンを添加した。その反応混合物をマイクロウェーブオーブン中で下記のパラメーターで照射した: 出力: 150 W; 温度: 120℃; 時間: 180 分。

20

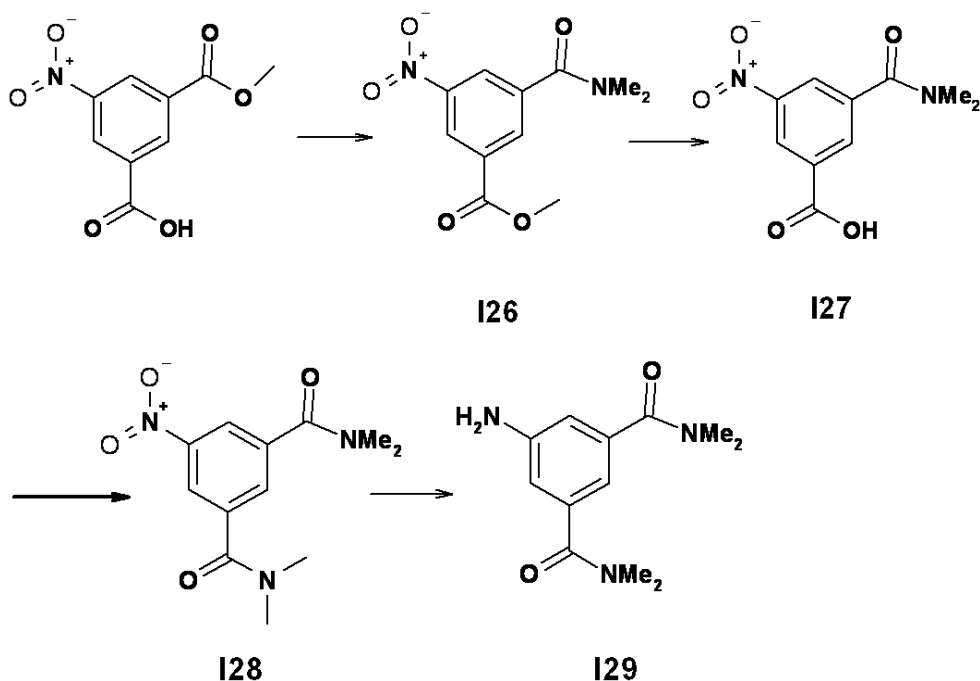
その反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (2 ml) 及びエタノール (1 ml) で処理し、30 分間で音波処理した。処理の終了時にその混合物を 4℃で14時間冷却した。固体を濾過し、ジエチルエーテル及びn-ヘキサンで洗浄して生成物を塩酸塩として完成した (450 mg)。

【0187】

実施例 105 のための 5-アミノ-テトラメチルイソフタルアミド (I29) の合成

【化 101】

30



40

【0188】

工程 1:

50

DCM (30 ml) 及びDMF (3 ml) 中のモノメチル 5-ニトロイソフタレート (1.0 g) 及びDIPEA (1.43 ml) の攪拌溶液に室温でHATU (1.69 g)を添加した。10分後、ジメチルアミン (4.4 ml, THF中2M 溶液) を添加し、攪拌を12時間続けた。水及び重炭酸ナトリウムをその反応混合物に添加し、DCM で抽出した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。残渣を更に順相MPLC (シクロヘキサン: EtOAc = 80:20 ~ 30:70) により精製して中間体 I26 (0.91 g)を得た。

HPLC (R_t) = 1.29 分 (方法 D)

【0189】

工程 2:

I26 (2.5 g)、MeOH (20 ml) 及びLiOH(水溶液) (8 質量%, 5.9 ml) の混合物を50℃で1時間攪拌した。次いで揮発物を真空中で除去し、残渣を2 M HCl (水溶液) による処理により酸性にした。その混合物を凍結乾燥し、残っている固体を水中で懸濁させ、50℃に温めた。得られる懸濁液を濾過し、固体を水及び石油エーテルで洗浄し、真空中で50℃で乾燥させてI27 (1.56 g) を得、これを更に精製しないで使用した。

HPLC (R_t) = 0.27 分 (方法 E)

【0190】

工程 3:

HATU (707 mg) を室温で攪拌下でI27 (400 mg)、DCM (5 ml)、DMF (2 ml)、ジイソプロピルアミン (0.68 ml)、及びHOBT (227 mg) の混合物に2回に分けて添加した。ジメチルアミン (2.1 ml, THF 中2M) を添加し、攪拌を48時間続けた。次いで水及び重炭酸ナトリウムを添加し、得られる混合物をDCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を更に逆相HPLCにより精製し、生成物を含む画分を合わせ、揮発物を真空中で除去し、残っている水性混合物をDCM で抽出した。有機層を濃縮してI28 (71 mg)を得た。

【0191】

工程 4:

MeOH (10 ml) 中の中間体 I28 (71 mg) の溶液を室温でラネーニッケル(10 mg) の存在下で水素で処理した。次いでその混合物を濾過し、真空中で濃縮して標題化合物I29 (40 mg)を得た。その化合物を更に精製しないで次の工程で使用した。

HPLC (R_t) = 0.70 分 (方法 D)

実施例107及び106のための反応パートナーを実施例105のためのそれと同様にして合成した。

【0192】

【化102】

下記の実施例の合成のための中間体	構造	HPLC 方法	R_t [分]
107		D	1.26
106		D	1.26

【0193】

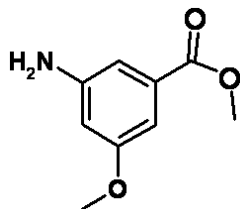
実施例 108 のためのメチル 3-アミノ-5-(ジメチルカルバモイル)ベンゾエートの合成
MeOH (40 ml) 中の中間体 126 (0.91 g) の溶液を室温でラネーニッケル(90 mg) の存在下で水素で処理した。次いでその混合物を濾過し、真空で濃縮して標題化合物 (810 mg) を得た。その化合物を更に精製しないで次の工程で使用した。

HPLC (R_t) = 0.98 分 (方法 D)

【0194】

実施例 111 の合成のためのメチル 3-アミノ-5-メトキシベンゾエートの合成

【化103】



10

0 °C の DCM (4.0 ml) 及び MeOH (2.0 ml) の混合物中の 3-アミノ-5-メトキシ安息香酸 (500 mg) の攪拌懸濁液にヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの溶液 (3.39 ml, 2 M) を滴下して添加した。15 分後、その反応液を真空で濃縮した。残っている粗生成物を逆相 HPLC により精製して標題化合物のトリフルオロ酢酸塩 (280 mg) を得た。

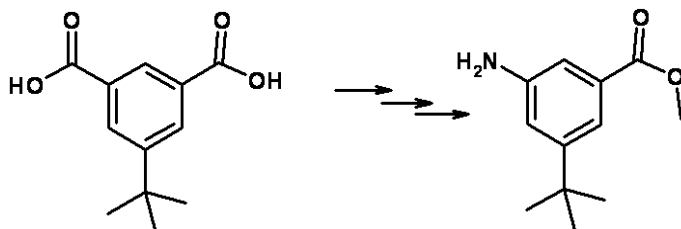
HPLC (R_t) = 1.02 分 (方法 D)

20

【0195】

実施例 112 の合成のためのエチル 3-アミノ-5-クロロベンゾエートの合成

【化104】



30

【0196】

工程 1:

5-tert-ブチルイソフタル酸 (1.3 g) を MeOH (20 ml) に溶解した。得られる溶液を 0 °C に冷却し、塩化チオニル (0.45 ml) を攪拌下で滴下して添加した。完全添加後、その混合物を室温に温め、更に 7 時間攪拌した。次いでその混合物を氷冷重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、EtOAc で繰り返し抽出した。水相を HCl で酸性にし、再度 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH = 20:1) により処理してメチル 5-tert-ブチルイソフタレート (1.3 g) を得た。

【0197】

40

工程 2:

アルゴンの雰囲気下で、5-tert-ブチルイソフタレート (0.5 g) を tert.-ブタノール (20 ml) に溶解した。得られる溶液に、トリエチルアミン (0.35 ml) 及びジフェニルホスホルアジデート (0.56 ml) を続けて添加した。次いでその混合物を 12 時間にわたって加熱、還流し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣を EtOAc に吸収させ、続いて希薄なクエン酸水溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を真空で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル:EtOAc = 3:1) により処理してメチル 3-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-5-tert-ブチルベンゾエート (0.61 g) を得た。

【0198】

50

工程 3:

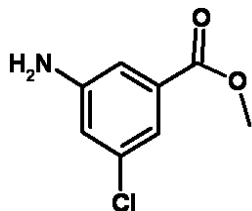
メチル 3-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-5-tert-ブチルベンゾエート (0.42 g)をDCM (5 ml)に溶解した。得られる溶液に、TFA (1 ml)を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮してエチル 3-アミノ-5-tert-ブチルベンゾエート (0.28 g)を得、これを更に精製しないで実施例112の合成に使用した。

【0199】

実施例113の合成のためのメチル 3-アミノ-5-クロロベンゾエートの合成

【化105】

10



THF (50 ml)中のメチル 3-クロロ-5-ニトロベンゾエート (300 mg)の溶液を室温でラネーニッケル(10 mg)の存在下で水素(3 バール)で処理した。次いでその混合物を濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (204 mg)を得た。その化合物を更に精製しないで次の工程で使用した。

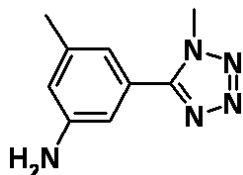
20

HPLC (R_t) = 1.36 分 (方法 D)

【0200】

実施例114の合成のための3-メチル-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミンの合成

【化106】



30

工程 1:

3-クロロカルボニル-5-ニトロ-安息香酸エチルエステル

25℃のDCM (700 ml)中の5-ニトロイソフタル酸モノエチルエステル (80 g)の溶液にDCM中の2M塩化オキサリル溶液 (63 ml)、及びDMF (5 ml)を添加した。その反応液を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をトルエンですり碎き、真空中で再度濃縮して標題化合物 (60 g)を残した。 R_t = 誘導体化されたメチルエステルについて1.40分 (方法 D)。

【0201】

工程 2:

N-メチル-5-ニトロ-イソフタルアミド酸エチルエステル

40

-20℃のTHF中のメチルアミンの2M溶液 (256 ml)にTHF (500 ml)中の3-クロロカルボニル-5-ニトロ-安息香酸エチルエステル (60 g)の前もって冷却された溶液を滴下して添加した。これを20分間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、固体をジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 (22.5 g)を固体として得た。DCM中の塩化オキサリル溶液 (63 ml, 2M)をDMF (5 ml)とともに添加した。その反応液を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をトルエンですり碎き、真空中で再度濃縮して標題化合物 (60 g)を残した。 R_t = 1.53分 (方法 D)。

【0202】

工程 3:

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-5-ニトロ-安息香酸エチルエステル

50

-20℃のジクロロエタン (200 ml) 中のN-メチル-5-ニトロ-イソフタルアミド酸エチルエステル (10 g) の2M溶液に前もって冷却された無水トリフリン酸 (10 ml) を滴下して添加した。これを30分間攪拌し、次いでナトリウムアジド (4.6 g) を添加した。これを室温に温め、一夜攪拌した。その反応液を5% NaHCO₃水溶液で中和し、有機層及び水層を分離し、有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100:0 ~ 50:50 勾配シクロヘキサン:EtOAc) にかけて標題化合物 (6.5 g) を得た。R_t = 1.52 分 (方法 D)。

【0203】

工程 4:

3-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸エチルエステル

10

EtOAc:エタノール (1:1, 320 ml) 中の3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-5-ニトロ-安息香酸エチルエステル (6.5 g) の溶液を20℃で3.5 kg/cm² (50 psi) で10% Pd/C (750 mg) を用いて水素化した。反応完結後に、その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して標題化合物 (4.2 g) を得た。R_t = 1.21 分 (方法 D)。

【0204】

工程 5:

[3-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール

0℃のTHF (5 ml) 中の3-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸エチルエステル (250 mg) の溶液にTHF (2 ml) 中の前もって冷却された1M LiAlH₄ 溶液を滴下して添加した。これを3時間攪拌した。その反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc に抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100:0 to 95:5 勾配 DCM:MeOH) にかけて標題化合物 (70 mg) を得た。

20

R_f = 0.19 (DCM:MeOH 95:5)。

【0205】

工程 6:

3-メチル-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン

数滴の濃HCl 水溶液を含むMeOH (20 ml) 中の[3-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール (450 mg) の溶液をH-cube 装置で30℃で、10バールで1mL/分の流量でPd/C カートリッジを使用して水素化した。反応完結後に、その混合物を真空中で濃縮し、残渣を希薄なK₂CO₃水溶液で塩基性にした。これをEtOAc で抽出し、有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (98:2 DCM:MeOH) により精製して標題化合物 (320 mg) を得た。

30

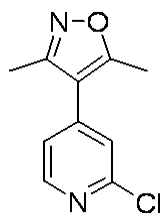
R_f = 0.46 (95:5 DCM:MeOH)

【0206】

S3.2 操作Cのための芳香族クロリド又はブロミドの合成

実施例187のための2-クロロ-4-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-ピリジンの合成

【化107】



40

標題化合物を2-クロロ-4-[1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ピリジンについて記載された合成操作に一般に従って4-ブロモ-3,5-ジメチルイソオキサゾールから調製した。UPLC (R_t) = 0.81 分 (方法 N)

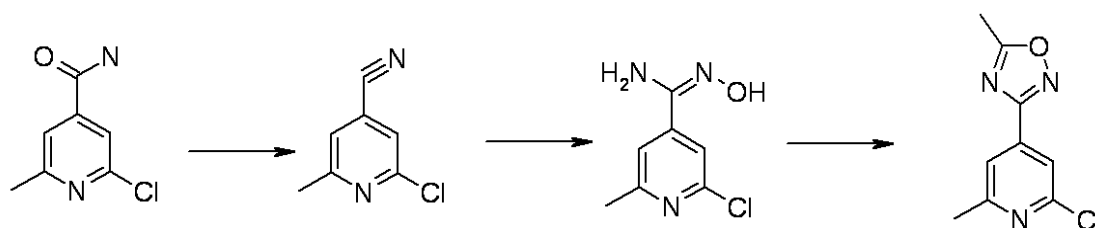
【0207】

実施例188のための2-クロロ-6-メチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イ

50

ル)-ピリジンの合成

【化108】



【0208】

乾燥DCM (10 ml) 中の2-クロロ-6-メチル-isonicotinアミド (0.50 g, 2.93 ミリモル) の懸濁液に、乾燥ピリジン (0.26 ml) を添加し、その混合物を不活性雰囲気下で0℃に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 (0.45 ml) を攪拌下で滴下して添加し、冷却浴を除去し、その反応混合物を4時間攪拌した。この期間後に、ピリジン (0.074 ml) 及び無水トリフルオロ酢酸 (0.12 ml) のその他の部分を添加し、その混合物を室温で更に3時間攪拌した。

その反応をNaHCO₃ の水溶液で停止し、相を分離し、水層をDCM で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物を得 (0.378 g)、更に精製しないで次の工程で使用した。UPLC (R_t) = 1.65 分 (方法 M)

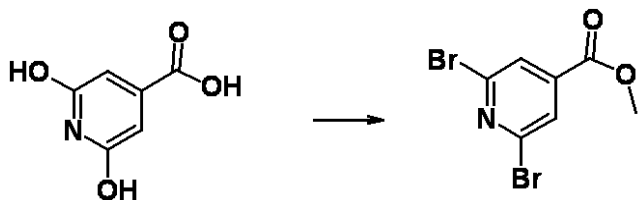
2-クロロ-6-メチル-isonicotinニトリル (378 mg) をエタノール (4 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (379 mg)、続いて水 (8 ml) 中の炭酸ナトリウム (577 mg) の溶液を添加した。その反応混合物を75℃に加熱し、18時間攪拌した。エタノールを減圧で蒸発させ、水性残渣をEtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物を得 (401 mg)、更に精製しないで次の工程で使用した。UPLC (R_t) = 0.67 分 (方法 M)

2-クロロ-N-ヒドロキシ-6-メチル-isonicotinアミジン (120 mg) を不活性雰囲気下でトリメチルオルトアセテート (3 ml) 中で懸濁させ、酢酸 (0.3 ml) を添加した。その混合物を100℃に加熱し、2時間攪拌した。室温に冷却した後、溶媒を減圧で蒸発させ、残渣をEtOAc とNaHCO₃ の水溶液の間に分配した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: ヘキサン/EtOAc 10/0 から9/1まで) により精製して標題化合物 (107 mg) を得た。HPLC (R_t) = 3.17 分 (方法 L)。

【0209】

実施例194の合成のためのメチル 2,6 ジブロモ-isonicotinateの合成

【化109】



機械攪拌機及びガス入口を備えた3口丸底フラスコ中で固体シトラジン酸 (15 g) 及びオキシ臭化リン (45 g) を十分に混合し、12～14時間にわたって140℃に加熱した。得られる混合物を0℃に冷却し、その後にMeOH (100 ml) を激しい攪拌下で慎重に添加した。次いで得られる混合物を冷却された (0℃) 炭酸ナトリウム水溶液 (1M, 500 ml) に注ぎ、その後にクロロホルム (500 ml) を添加した。その2相混合物を濾紙により濾過し、その後に有機層を分離した。木炭による濾過後に、その溶液を真空で濃縮した。残渣をMPLC (DCM:MeOH = 100:3 ～100:6) により精製してメチル 2,

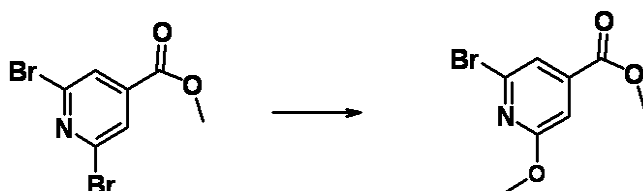
6 ジブromo-イソニコチネート (13.7 g)を得た。

HPLC (R_t) = 1.62 (方法 D)

【0210】

実施例195のためのメチル 2-ブromo-6-メトキシイソニコチネートの合成

【化110】



10

MeOH (20 ml) 中のナトリウムメトキシド (375 mg) 及びメチル 2,6 ジブromo-イソニコチネート (1.0 g) の溶液をマイクロウェーブオーブン中で130℃で30分間加熱した。次いで追加のナトリウムメトキシド (281 mg) を添加し、加熱を130℃で更に15分間続けた。次いで濃硫酸 (1.86 ml) をその反応混合物に添加し、得られる懸濁液を80-85℃で4時間加熱した。

室温に冷却した後、その混合物を氷冷炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、DCM (100 ml) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をMPLC (DCM:MeOH = 100:3 ~ 100:5) により精製して所望の生成物 (497 mg) 及び相当するトリメチルシトラジン酸 (213 mg) の70:30混合物710 mgを得た。その混合物を更に精製しないでその後の変換に使用した。

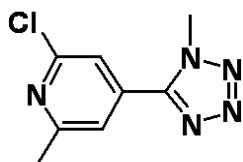
20

HPLC (R_t) = 1.66 分 (方法 D)

【0211】

実施例191のための2-クロロ-6-メチル-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジンの合成

【化111】



30

工程 1:

2-クロロ-6,N,N-トリメチル-イソニコチンアミド

25℃のDMF (200 ml)中の2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 (1 g) の溶液にD IPEA (2.9 mL) 及びTBTU (1.8 ml)を添加した。5分後、ジメチルアミン (0.75 g) を滴下して添加した。これを一夜攪拌した。その反応液を水に添加し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (9:1 ~ 2:8 勾配シクロヘキサン:EtOAc) にかけて標題化合物 (320 mg)を得た。 R_f = 0.56 (1:1 シクロヘキサン:EtOAc)

【0212】

40

工程 2:

2-クロロ-6-メチル-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン

-15℃のアセトニトリル (30 ml) 中の2-クロロ-6,N,N-トリメチル-イソニコチンアミド (2.3 g) の溶液にDCM (20 ml)、前もって冷却された無水トリフリン酸 (3 mL) を滴下して添加した。これを-10℃で10分間攪拌し、次いでナトリウムアジド (4.6 g) を添加した。これを室温に温め、2時間後に、その反応液を5% NaHCO_3 冷却水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100:0 ~ 40:60 勾配シクロヘキサン:EtOAc) にかけて標題化合物 (260 mg)を得た。 R_t = 1.21 分 (方法 D)。

【0213】

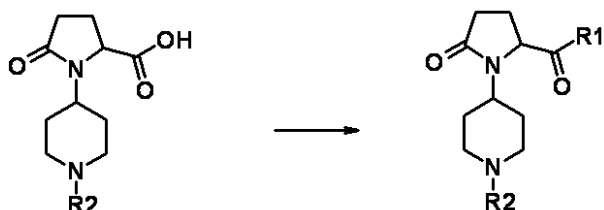
50

S. 4. 操作 A ～Gによる実施例の合成

S. 4. 1. 操作 A による実施例(実施例 1 - 1 3 1)の合成

アミド生成方法 A:

【化 1 1 2】



10

【0 2 1 4】

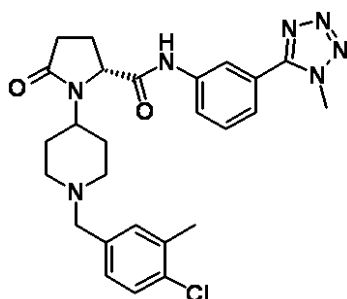
室温のDMF、NMP、DCM 又はクロロホルム中のビルディングブロック A (1 当量) の攪拌溶液にDIPEA 又はTEA (2 - 8 当量)、HATU又はTBTU (1 - 4 当量) 及びHOBt (0 - 2 当量) を添加する。20 - 45分後、アミン反応パートナー (1.2 - 2 当量) を添加し、その混合物を更に40 - 120分間攪拌する。次いで水及びTFA を添加し、その混合物を逆相HPLCにより分離して所望のアミドを得る。その反応混合物を塩基性ALOXにより濾過でき、又はNaHCO₃ 水溶液の添加後にDCM で抽出し、続いてHPLC精製の前に有機画分を真空中で濃縮し得る。

【0 2 1 5】

実施例 1 の合成 1 :

20

【化 1 1 3】



【0 2 1 6】

30

ビルディングブロック A1 (60 mg) をNMP (0.5 ml) 及びDIPEA (0.15 ml) に溶解した。HATU (120 mg) を添加し、その溶液を室温で45分間攪拌した。3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アニリン(34 mg)を添加し、その混合物を更に1時間攪拌した。数滴の水及びTFA を添加し、その混合物を逆相HPLCにより分離した。所望の画分を集め、合わせ、凍結乾燥して実施例 1 (18 mg) をTFA 塩として得た。HPLC: 1.3 分 (方法 D)

【0 2 1 7】

アミド生成方法 B:

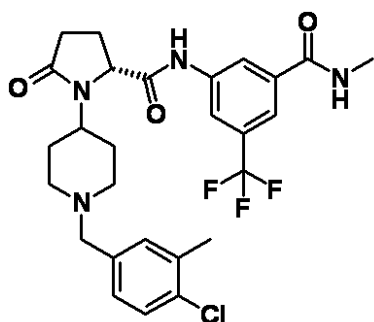
室温のDCM 中のビルディングブロック A (1 当量) の攪拌溶液に塩化オキサリル (2 - 5 当量, ニート又はDCM 中の2M溶液) を添加し、その混合物を0.5 - 2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。ピリジン、DMAP (0 - 0.1 当量) 及びアミン反応パートナー (2 - 3 当量) を添加し、その混合物を1 - 2時間攪拌し、次いで濃縮し、ACN、水及びTFAに溶解し、逆相HPLCにより分離して所望のアミドを得る。

40

【0 2 1 8】

実施例 2 の合成:

【化 1 1 4】



10

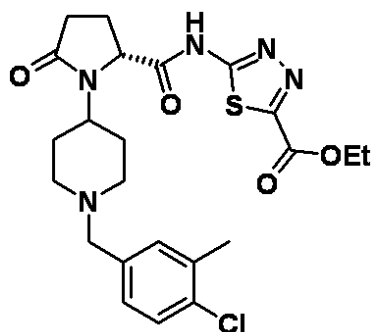
【0 2 1 9】

ビルディングブロック A1 (80 mg) を DCM (2 ml) に溶解し、DCM 中の塩化オキサリルの溶液 (0.2 ml, 2 M) を添加し、その混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。ピリジン (1 ml) 及び 3-アミノ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (88 mg) を添加し、その混合物を更に 2 時間攪拌し、次いで濃縮し、アセトニトリル、水及び TFA に溶解し、逆相 HPLC により分離して実施例 2 (45 mg) を TFA 塩として得た。HPLC: 1.37 分 (方法 D)

【0 2 2 0】

実施例 3 の合成

【化 1 1 5】



20

【0 2 2 1】

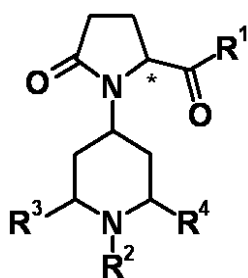
ビルディングブロック A1 (80 mg) を DCM (2 ml) に溶解し、塩化オキサリル (0.07 ml) を添加し、その混合物を室温で 0.75 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。ピリジン (1 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (2 mg) 及び 5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (60 mg) を添加し、その混合物を更に 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、アセトニトリルに溶解し、逆相 HPLC により分離して実施例 3 (17 mg) を得た。HPLC: 1.34 分 (方法 D)

30

【0 2 2 2】

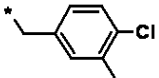
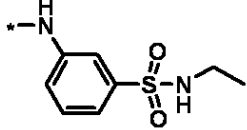
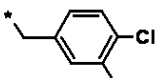
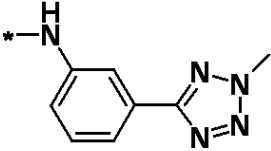
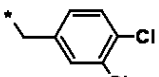
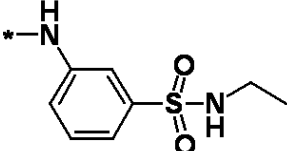
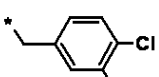
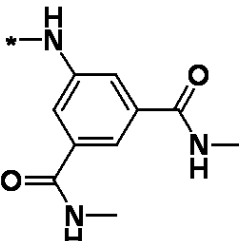
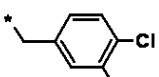
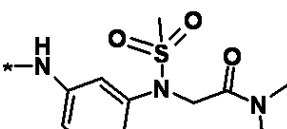
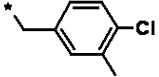
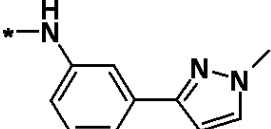
下記の実施例 4 - 115 を実施例 1 - 3 と同様にしてビルディングブロック A1 ~ A4 から合成した。

【化 1 1 6】

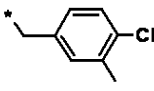
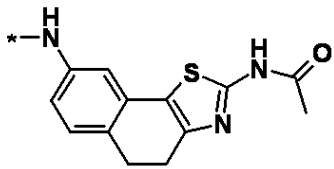
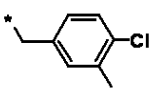
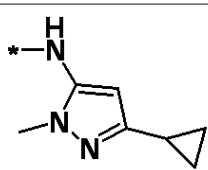
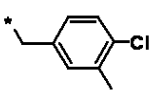
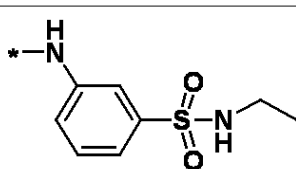
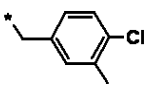
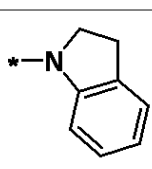
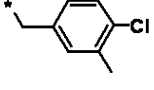
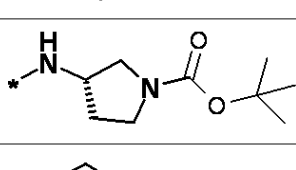
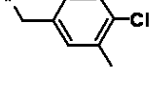
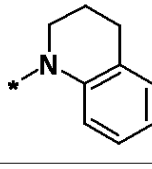
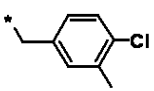
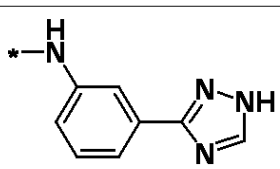
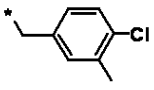
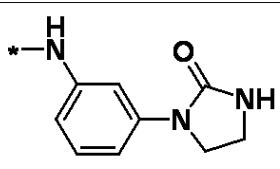
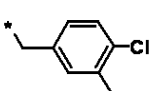
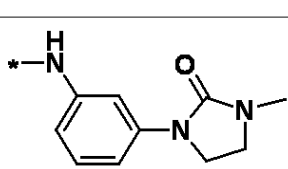


40

【化 1 1 7】

#	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	R _t [分] (方法)	アミド 生成方 法	ビルデ イング ブロッ ク
4			H, H	R	1.26 (D)	A	A1
5			H, H	R	1.36 (D)	A	A1
6			H, H	R	1.35 (D)	A	A3
7			H, H	R	1.21 (D)	A	A1
8			H, H	R	1.29 (D)	A	A1
9			H, H	R	1.35 (D)	A	A1

【0 2 2 3】

1 0			H, H	R	1.3 4 (D)	A	A 1
1 1			H, H	R	1.3 0 (D)	A	A 1
1 2			H, H	S	1.2 0 (C)	A	A 1
1 3			H, H	R	1.3 9 (D)	A	A 1
1 4			H, H	R	1.3 6 (D)	A	A 1
1 5			H, H	R	1.3 9 (D)	A	A 1
1 6			H, H	R	1.2 6 (D)	B	A 1
1 7			H, H	R	1.5 5 (B)	A	A 1
1 8			H, H	R	1.6 1 (B)	A	A 1

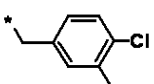
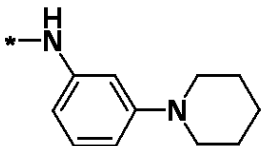
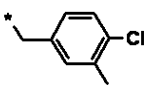
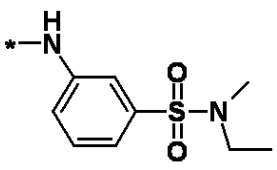
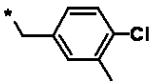
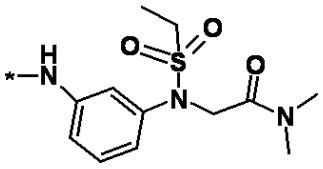
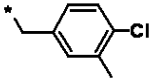
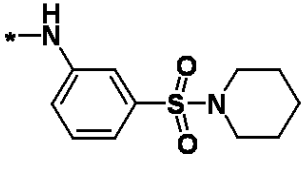
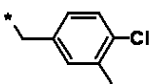
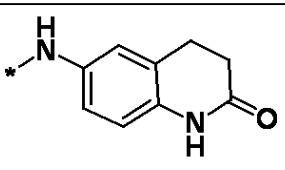
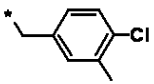
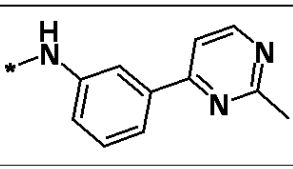
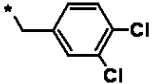
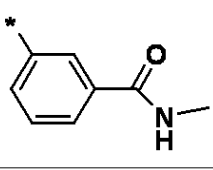
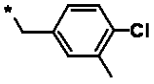
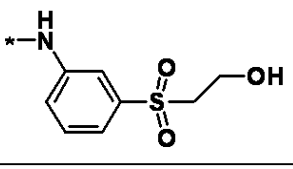
10

20

30

40

【 0 2 2 4 】

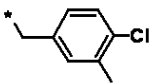
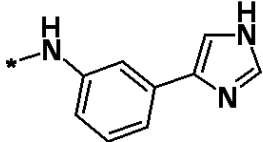
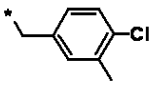
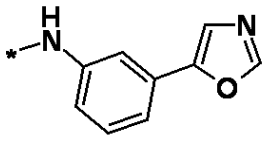
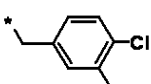
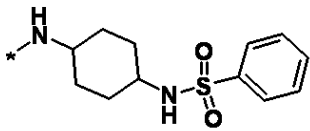
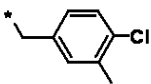
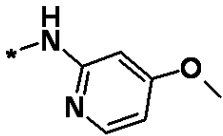
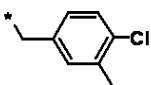
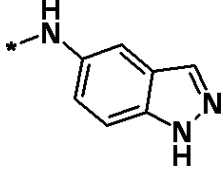
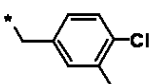
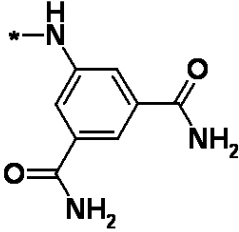
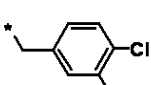
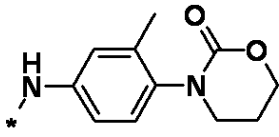
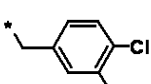
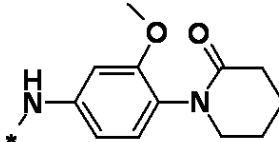
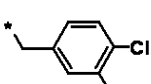
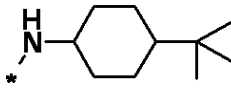
19			H,H	R	1.46 (B)	A	A1
20			H, H	R	1.74 (B)	A	A1
21			H, H	R	1.61 (B)	A	A1
22			H, H	R	1.80 (B)	A	A1
23			H, H	S	1.51 (B)	A	A1
24			H, H	R	1.53 (B)	A	A1
25			H, H	R	1.25	A	A3
26			H, H	R	1.59 (B)	A	A1

10

20

30

【0225】

2 7			H, H	R	1.4 2 (B)	A	A 1
2 8			H, H	R	1.6 2 (B)	A	A 1
2 9			H, H	R	1.5 8 (B)	A	A 1
3 0			H, H	R	1.3 6 (B)	A	A 1
3 1			H, H	R	1.5 0 (B)	A	A 1
3 2			H, H	R	1.4 3 (B)	A	A 1
3 3			H, H	R	1.5 4 (B)	A	A 1
3 4			H, H	R	1.5 8 (B)	A	A 1
3 5			H, H	S	1.9 0 (B)	A	A 2

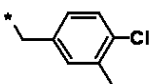
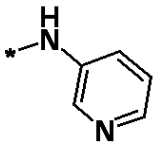
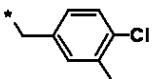
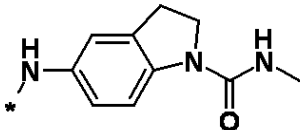
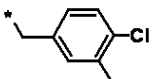
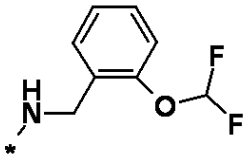
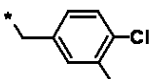
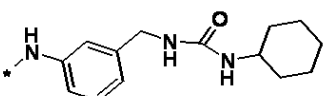
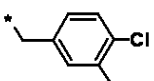
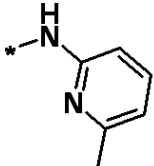
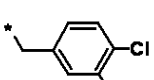
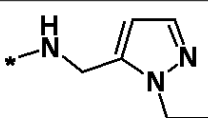
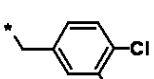
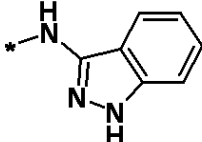
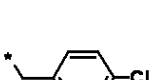
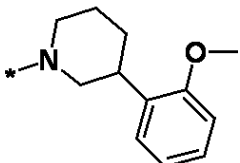
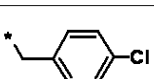
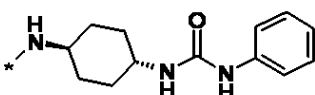
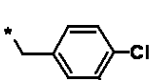
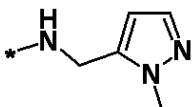
10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

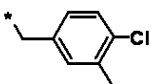
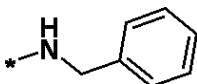
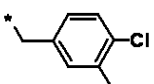
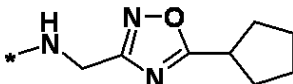
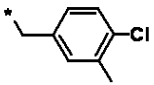
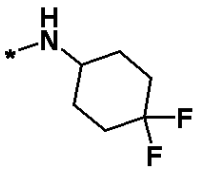
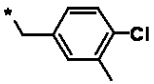
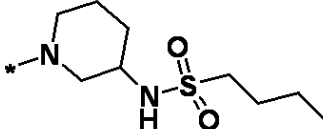
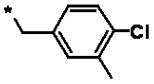
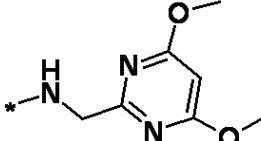
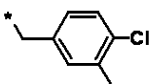
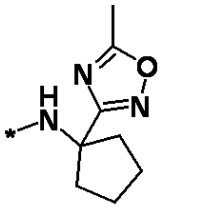
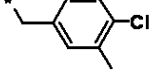
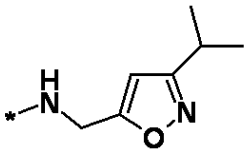
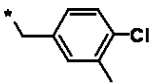
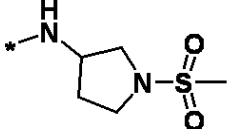
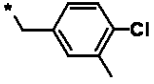
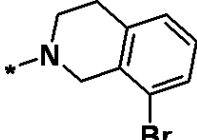
3 6			H, H	R	1.3 0 (B)	A	A 1
3 7			H, H	R	1.5 2 (B)	A	A 1
3 8			H, H	S	1.7 1 (B)	A	A 1
3 9			H, H	R	1.7 2 (B)	A	A 1
4 0			H, H	S	1.4 9 (B)	A	A 2
4 1			H, H	R	1.4 3 (B)	A	A 1
4 2			H, H	S	1.6 4 (B)	A	A 1
4 3			H, H	R	1.7 2 (B)	A	A 1
4 4			H, H	R	1.5 9 (B)	A	A 1
4 5			H, H	S	1.5 0 (B)	A	A 2

10

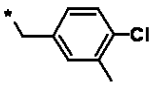
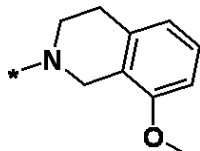
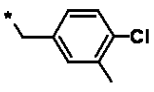
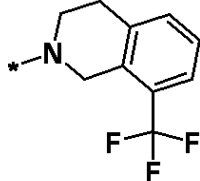
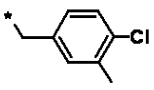
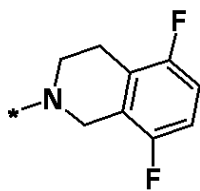
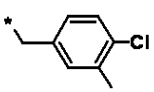
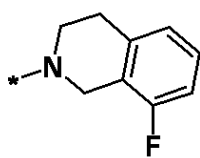
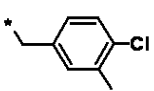
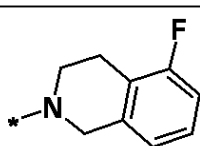
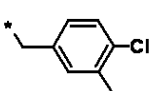
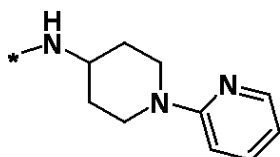
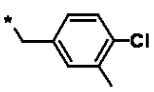
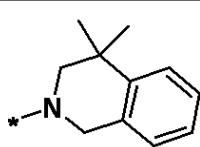
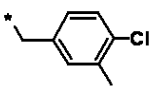
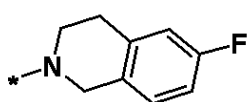
20

30

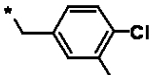
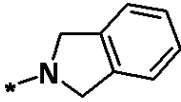
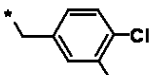
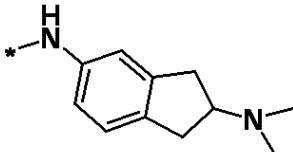
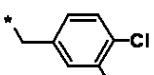
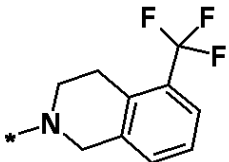
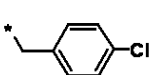
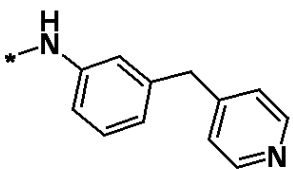
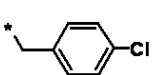
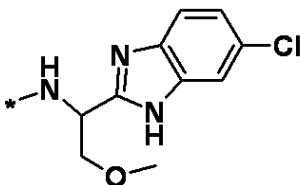
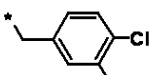
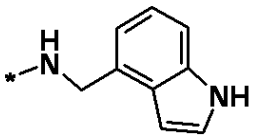
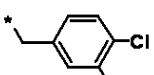
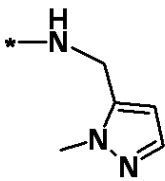
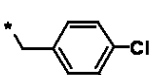
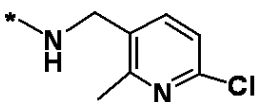
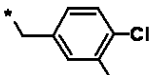
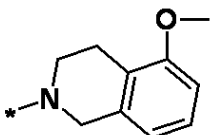
40

4 6			H, H	S	1.6 3 (B)	A	A 2
4 7			H, H	S	1.6 8 (B)	A	A 2
4 8			H, H	S	1.6 6 (B)	A	A 2
4 9			H, H	S	1.6 8 (B)	A	A 2
5 0			H, H	S	1.5 9 (B)	A	A 2
5 1			H, H	S	1.6 3 (B)	A	A 2
5 2			H, H	S	1.6 5 (B)	A	A 2
5 3			H, H	S	1.5 1 (B)	A	A 2
5 4			H, H	R	1.7 5 (B)	A	A 2

【 0 2 2 8 】

5 5			H, H	S	1.7 4 (B)	A	A 2
5 6			H, H	S	1.7 8 (B)	A	A 2
5 7			H, H	S	1.7 4 (B)	A	A 2
5 8			H, H	S	1.7 2 (B)	A	A 2
5 9			H, H	R	1.7 2 (B)	A	A 2
6 0			H, H	S	1.3 9 (B)	A	A 2
6 1			H, H	S	1.7 8 (B)	A	A 2
6 2			H, H	S	1.7 2 (B)	A	A 2

【 0 2 2 9 】

6 3			H, H	R	1.6 4 (B)	A	A 2
6 4			H, H	R	1.4 0 (B)	A	A 2
6 5			H, H	R	1.4 0 (B)	A	A 2
6 6			H, H	S	1.4 2 (B)	A	A 2
6 7			H, H	S	1.5 6; 1.6 4 (B)	A	A 2
6 8			H, H	R	1.6 1 (B)	A	A 2
6 9			H, H	S	1.4 4 (B)	A	A 2
7 0			H, H	S	1.6 2 (B)	A	A 2
7 1			H, H	S	1.7 2 (B)	A	A 2

10

20

30

40

7 2			H, H	S	1.6 8 (B)	A	A 2
7 3			H, H	S	1.7 0 (B)	A	A 2
7 4			H, H	R	1.6 8 (B)	A	A 2
7 5				R	1.3 1 (E)	A	A 4
7 6				R	1.3 1 (E)	A	A 4
7 7				R	1.3 1 (E)	A	A 4
7 8				R	1.3 3 (E)	A	A 4

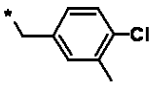
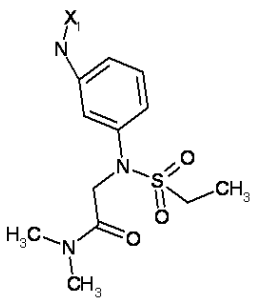
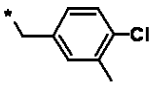
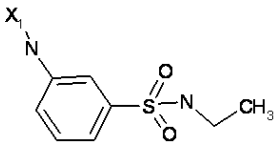
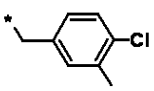
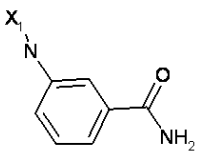
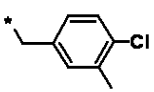
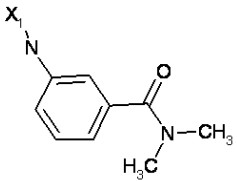
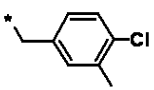
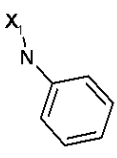
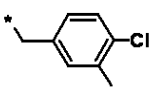
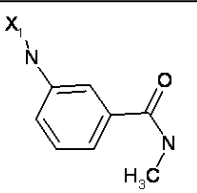
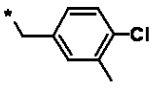
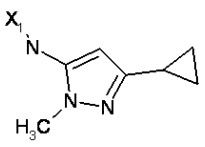
10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

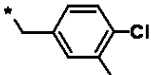
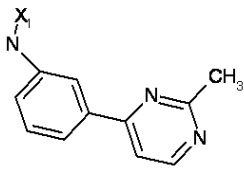
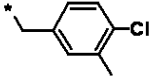
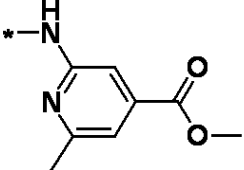
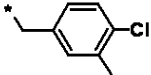
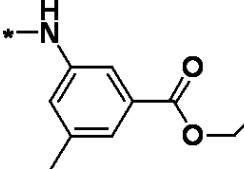
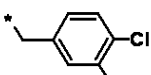
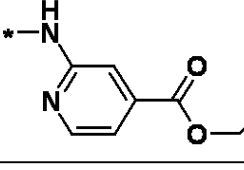
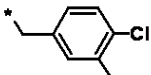
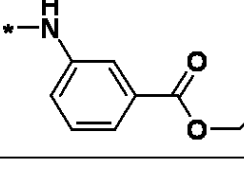
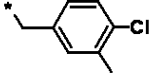
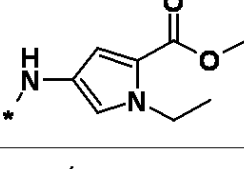
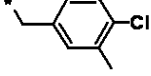
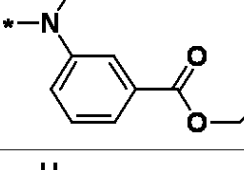
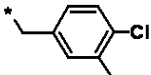
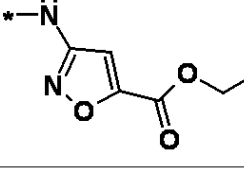
7 9				R	1.3 4 (E)	A	A 4
8 0				R	1.3 8 (E)	A	A 4
8 1				R	1.2 2 (E)	A	A 4
8 2				R	1.2 4; 1.2 9 (E)	A	A 4
8 3				R	1.4 5 (E)	A	A 4
8 4				R	1.2 3 (E)	A	A 4
8 5				R	1.3 3 (E)	A	A 4

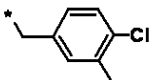
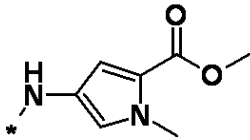
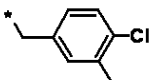
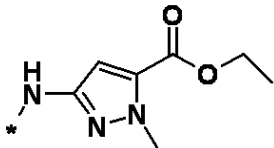
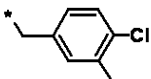
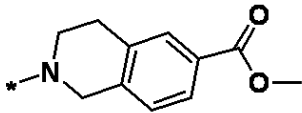
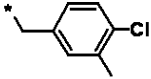
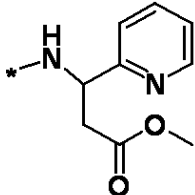
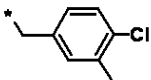
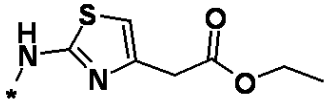
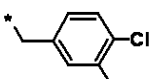
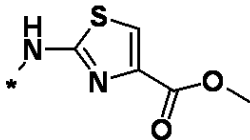
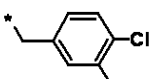
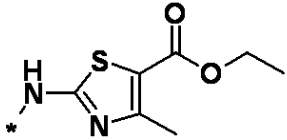
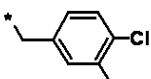
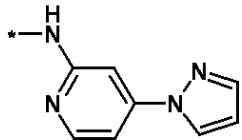
10

20

30

【 0 2 3 2 】

8 6				R	1.3 7 (E)	A	A 4
8 7			H, H	R	1.3 5 (D)	B	A 1
8 8			H, H	R	1.4 8 (D)	A	A 1
8 9			H, H	R	1.3 7 (D)	B	A 1
9 0			H, H	R	1.4 0 (D)	A	A 1
9 1			H, H	R	1.6 7 (B)	A	A 1
9 2			H, H	R	1.3 9 (D)	A	A 1
9 3			H, H	R	1.2 6 (D)	B	A 1

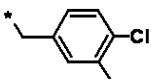
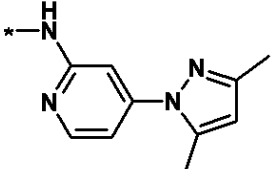
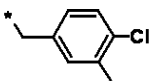
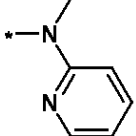
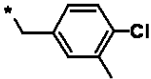
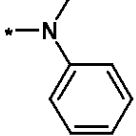
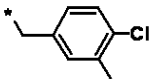
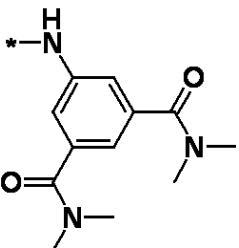
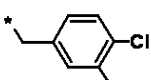
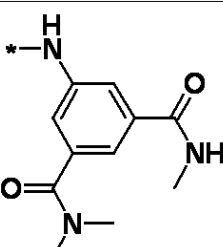
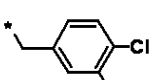
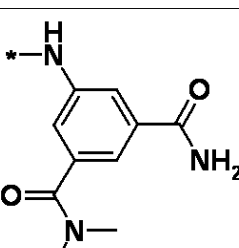
9 4			H, H	R	1.8 7 (A)	A	A 1
9 5			H, H	R	1.9 1 (A)	A	A 1
9 6			H, H	R	1.6 6 (B)	A	A 2
9 7			H, H	S	1.3 7 (B)	A	A 2
9 8			H, H	R	1.3 6 (D)	B	A 2
9 9			H, H	R	1.3 1 (D)	B	A 1
1 0 0			H, H	R	2.0 7 (A)	A	A 1
1 0 1			H, H	R	9.2 2 (O)	A	A 1

10

20

30

【 0 2 3 4 】

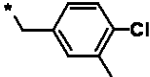
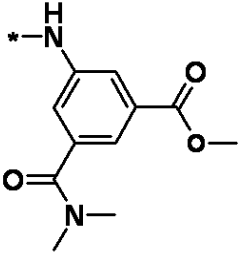
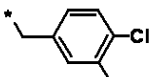
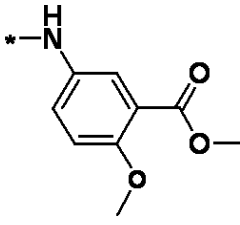
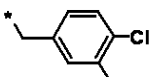
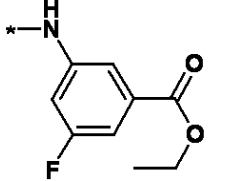
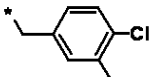
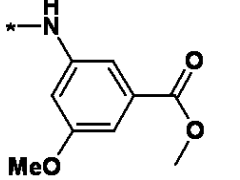
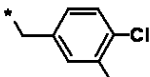
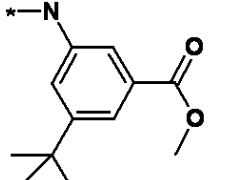
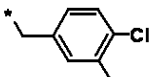
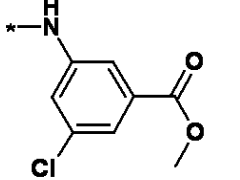
1 0 2			H, H	R	9.7 5 (O)	A	A 1
1 0 3			H, H	R	1.2 6 (D)	B	A 1
1 0 4			H, H	R	1.3 5 (D)	A	A 1
1 0 5			H, H	R	1.2 3 (D)	B	A 1
1 0 6			H, H	R	1.2 3 (D)	A	A 1
1 0 7			H, H	R	1.2 0 (D)	A	A 1

10

20

30

【 0 2 3 5 】

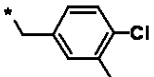
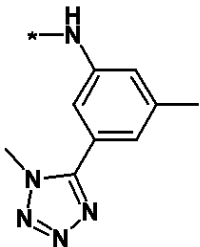
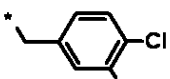
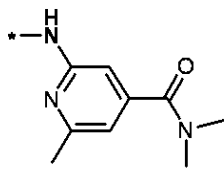
1 0 8			H, H	R	1.2 1 (D)	B	A 1
1 0 9			H, H	R	1.3 3 (D)	A	A 1
1 1 0			H, H	R	1.4 7 (D)	B	A 1
1 1 1			H, H	R	1.4 0 (D)	A	A 1
1 1 2			H, H	R	1.5 3 (D)	A	A 1
1 1 3			H, H	R	1.4 8 (D)	A	A 1

10

20

30

【 0 2 3 6 】

1 1 4			H, H	R	1.2 6 (E)	A	A 1
1 1 5			H, H	R	1.2 6 (D)	A	A 3

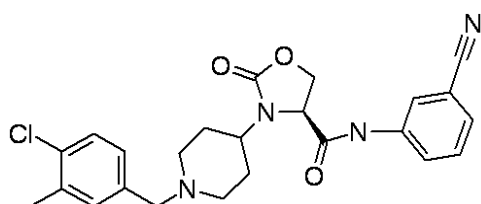
10

【0 2 3 7】

ビルディングブロックA5 - A8からの実施例の合成

実施例 1 1 6

【化 1 1 8】



20

【0 2 3 8】

乾燥DMF (1 ml) 中のビルディングブロック A5 (0.11 g)、3-アミノ-ベンゾニトリル (0.08 g)、DIPEA (0.26 ml) 及びDMAP (0.01 g) の氷で冷却された攪拌溶液に、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (0.1 mg) を添加した。5分後、冷却浴を除去し、その反応混合物を出発酸の完全消失まで室温で攪拌した。

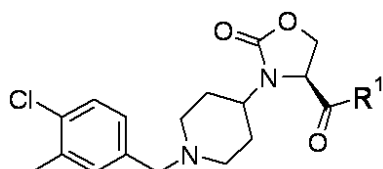
溶媒及び揮発物を減圧で除去し、濃厚な油状残渣を分取LC-MS により精製し、実施例 1 1 6 (TFA 塩として) (0.02 mg)を得た。HPLC (Rt) = 8.38 分 (方法 0)

30

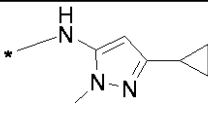
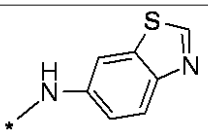
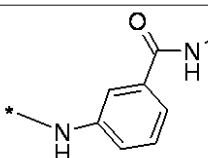
【0 2 3 9】

下記の実施例を実施例 1 1 6 の調製と同様にして合成する：

【化 1 1 9】



【化 1 2 0】

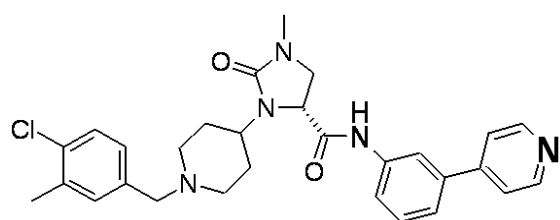
実施例	R ¹	R _t [分] (方法)	ビルディング ブロック
1 1 7		8.2 7 (P)	A 5
1 1 8		6.9 0 (P)	A 5
1 1 9		8.3 8 (O)	A 5

10

【 0 2 4 0】

実施例 1 2 0

【化 1 2 1】



20

【 0 2 4 1】

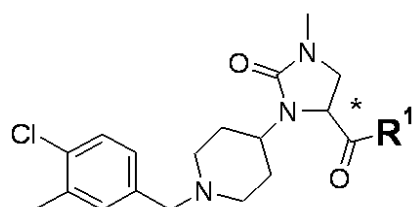
ビルディングブロック A7 (0.07 g) を乾燥DMF (2 ml) に溶解し、HATU (0.09 g) 及びDIPEA (0.15 mL) を順に添加し、全体を室温で15分間撹拌した。次いで3-ピリジン-4-イル-フェニルアミンを添加し (0.04 g)、得られる黄色の溶液を出発酸の完全な消失まで40℃で撹拌した。溶媒及び揮発物を減圧で除去した。油上残渣を分取LC-MSにより精製して、標題化合物 (TFA 塩として) (62 mg) を得た。HPLC (R_t) = 10.02 分, 方法 = F

30

【 0 2 4 2】

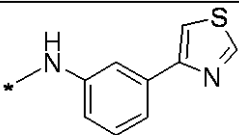
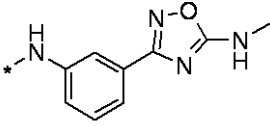
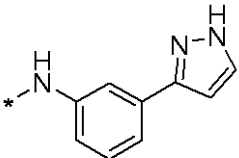
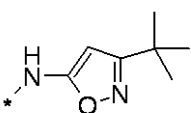
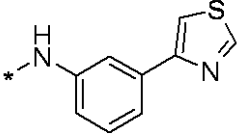
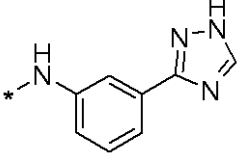
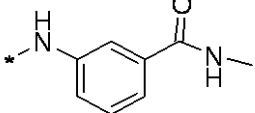
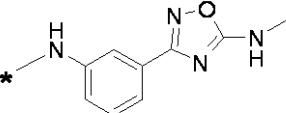
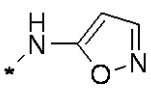
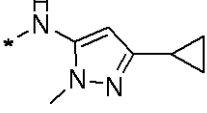
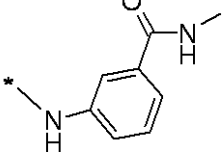
下記の実施例を実施例120の調製と同様にして合成する。

【化 1 2 2】



40

【化 1 2 3】

#	R ¹	*	R _t [分] (方法)	ビルディング ブロック
1 2 1		R	7.3 3 (P)	A7
1 2 2		R	6.9 0 (P)	A7
1 2 3		R	7.0 8 (P)	A7
1 2 4		S	3.0 5 (G)	A8
1 2 5		S	2.8 8 (G)	A8
1 2 6		S	2.4 3 (G)	A8
1 2 7		S	8.2 7 (F)	A8
1 2 8		S	2.7 2 (G)	A8
1 2 9		S	2.4 9 (G)	A8
1 3 0		R	2.6 7 (G)	A6
1 3 1		R	2.4 9 (G)	A6

【0 2 4 3】

S. 4. 2. 操作 B による実施例 (実施例 1 3 2 - 1 9 1) の合成
 実施例 1 3 2 の合成

10

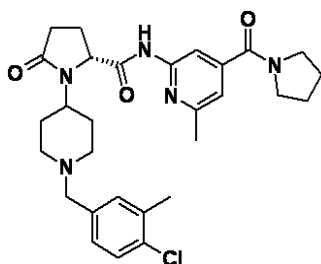
20

30

40

50

【化 1 2 4】



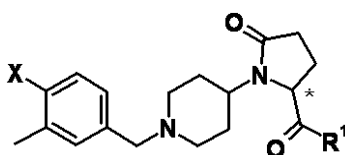
【 0 2 4 4】

室温のDMF (2 ml) 中のビルディングブロック B1 (120 mg) の攪拌溶液に、DIPEA 10
(0.2 ml)、HATU (175 mg) を添加した。20分後、ピロリジン (49 mg) を添加
し、その混合物を更に1.5時間攪拌した。数滴の水及びTFA を添加し、その混合物を逆
相HPLCにより分離した。所望の画分を集め、合わせ、凍結乾燥して実施例132 (30 m
g) をそのTFA 塩として得た。HPLC: $R_t = 1.29$ 分 (方法 D)

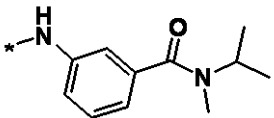
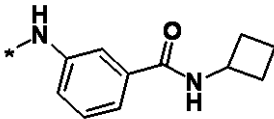
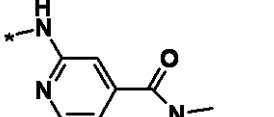
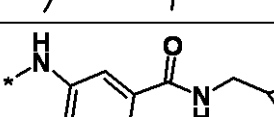
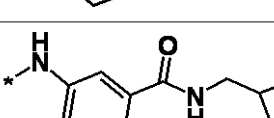
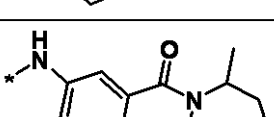
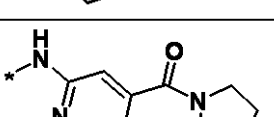
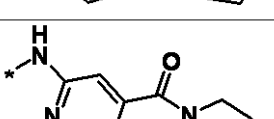
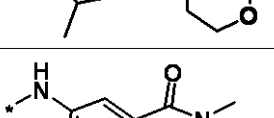
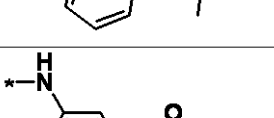
【 0 2 4 5】

下記の実施例を実施例132と同様にしてビルディングブロック B1 ~B18 から合
成した。

【化 1 2 5】



【化 1 2 6】

#	R ¹	X	*	R _t [分] (方法)	ビルディン グブロック
1 3 3		Cl	R	1.3 4 (D)	B 4
1 3 4		Cl	R	1.3 4 (D)	B 4
1 3 5		Cl	R	1.2 6 (D)	B 1
1 3 6		Cl	R	1.3 5 (D)	B 4
1 3 7		Cl	R	1.3 4 (D)	B 4
1 3 8		Cl	R	1.3 7 (D)	B 4
1 3 9		Cl	R	1.3 2 (D)	B 3
1 4 0		Cl	R	1.2 6 (D)	B 1
1 4 1		Cl	R	1.2 8 (D)	B 4
1 4 2		Cl	R	1.2 9 (D)	B 2

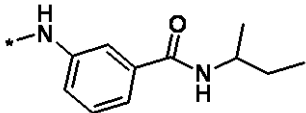
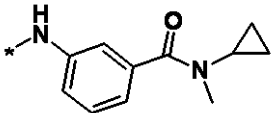
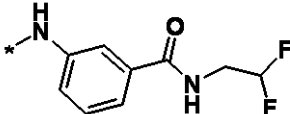
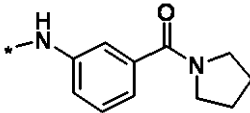
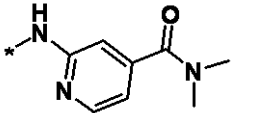
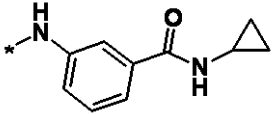
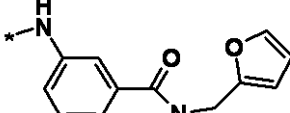
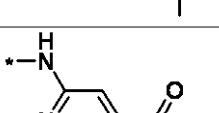
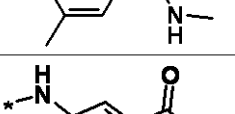
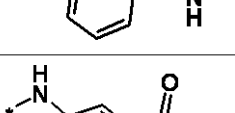
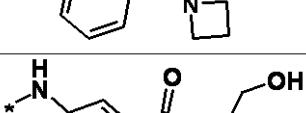
10

20

30

40

【 0 2 4 6】

1 4 3		Cl	R	1.3 6 (D)	B 4
1 4 4		Cl	R	1.3 2 (D)	B 4
1 4 5		Cl	R	1.3 2 (D)	B 4
1 4 6		Cl	R	1.3 1 (D)	B 4
1 4 7		Cl	R	1.2 4 (D)	B 3
1 4 8		Cl	R	1.2 9 (D)	B 4
1 4 9		Cl	R	1.3 8 (D)	B 4
1 5 0		Cl	R	1.2 6 (D)	B 1
1 5 1		Cl	R	1.2 5 (D)	B 4
1 5 2		Cl	R	1.3 0 (D)	B 4
1 5 3		Cl	R	1.2 9 (D)	B 4

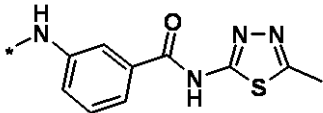
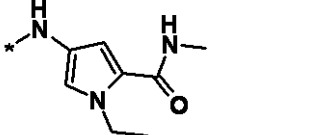
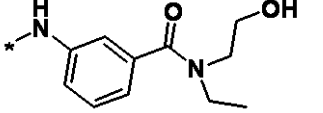
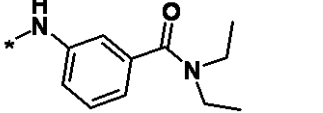
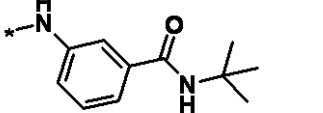
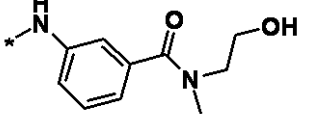
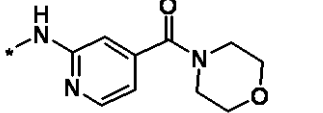
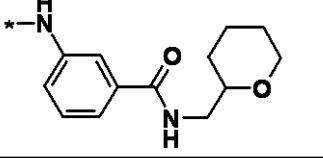
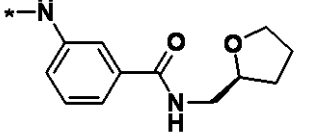
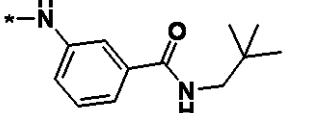
10

20

30

40

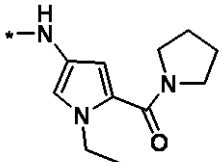
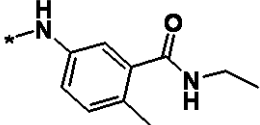
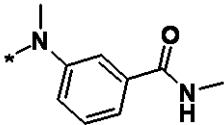
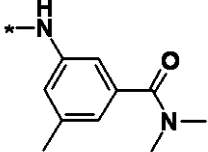
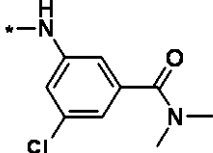
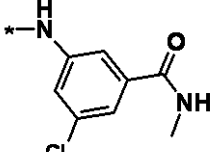
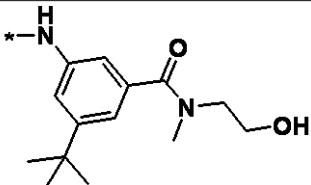
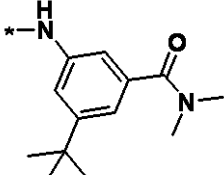
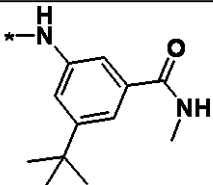
【 0 2 4 7 】

1 5 4		Cl	R	1.3 4 (D)	B 4
1 5 5		Cl	R	1.5 3 (B)	B 5
1 5 6		Cl	R	1.2 5 (D)	B 4
1 5 7		Cl	R	1.3 5 (D)	B 4
1 5 8		Cl	R	1.3 9 (D)	B 4
1 5 9		Cl	R	1.2 2 (D)	B 4
1 6 0		Cl	R	1.2 4 (D)	B 3
1 6 1		Cl	R	1.2 9 (D)	B 4
1 6 2		Cl	R	1.2 8 (D)	B 4
1 6 3		Cl	R	1.4 1 (D)	B 4

10

20

30

1 6 4		Cl	R	1.5 3 (B)	B 5
1 6 5		Cl	R	1.5 9 (B)	B 1
1 6 6		Cl	R	1.2 6 (D)	B 6
1 6 7		Cl	R	1.2 2 (E)	B 2
1 6 8		Cl	R	1.2 6 (E)	B 8
1 6 9		Cl	R	1.2 4 (E)	B 8
1 7 0		Cl	R	1.2 5 (E)	B 1 0
1 7 1		Cl	R	1.3 5 (E)	B 1 0
1 7 2		Cl	R	1.3 0 (E)	B 1 0

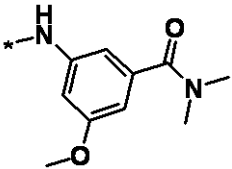
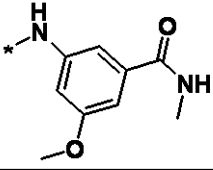
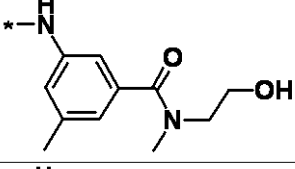
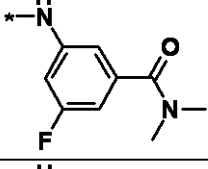
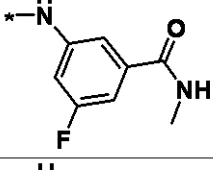
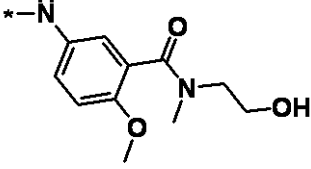
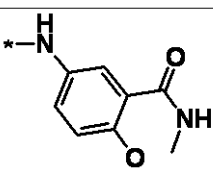
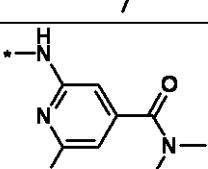
10

20

30

40

【 0 2 4 9 】

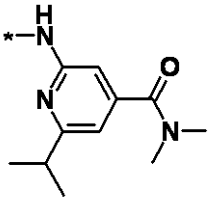
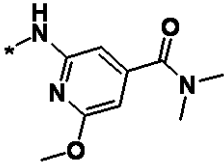
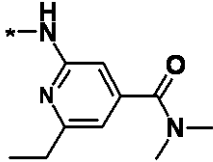
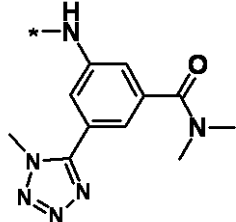
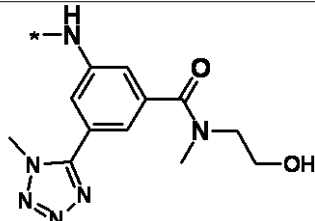
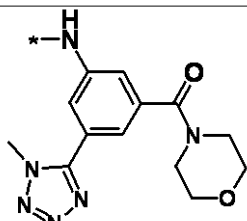
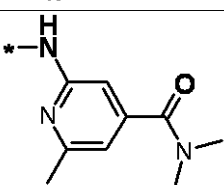
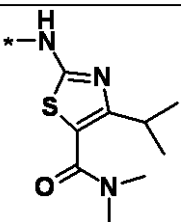
1 7 3		Cl	R	1.2 2 (E)	B 9
1 7 4		Cl	R	1.1 9 (E)	B 9
1 7 5		Cl	R	1.1 4 (E)	B 2
1 7 6		Cl	R	1.2 4 (E)	B 7
1 7 7		Cl	R	1.2 0 (E)	B 7
1 7 8		Cl	R	1.1 2 (E)	B 1 1
1 7 9		Cl	R	1.1 8 (E)	B 1 1
1 8 0		Cl	R	1.1 8 (E)	B 1 1
1 8 1		Cl	R	1.3 4 (D)	B 1 5

10

20

30

40

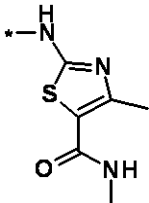
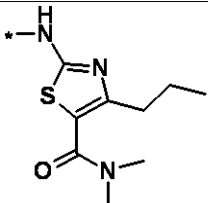
1 8 2		Cl	R	1.3 6 (D)	B 1 3
1 8 3		Cl	R	1.2 9 (D)	B 1 4
1 8 4		Cl	R	1.3 1 (D)	B 1 2
1 8 5		Cl	R	1.1 7 (E)	B 1 6
1 8 6		Cl	R	1.2 4 (D)	B 1 6
1 8 7		Cl	R	1.2 6 (D)	B 1 6
1 8 8		Br	R	1.2 8 (D)	B 1 8
1 8 9		Cl	R	1.3 4 (D)	B 1 7

10

20

30

40

190		Cl	R	1.50 (B)	B19
191		Cl	R	1.34 (D)	B20

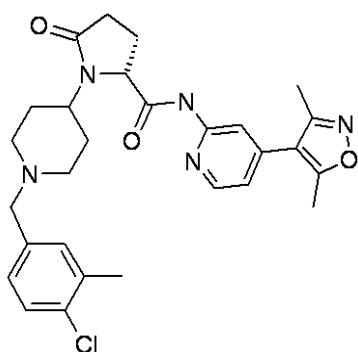
10

【0252】

S.4.3.操作Cによる実施例(実施例192 - 196)の合成

実施例 192

【化127】



20

【0253】

2-クロロ-4-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-ピリジン(25 mg)及びビルディングブロック C1 (25 mg)を不活性雰囲気下で乾燥ジオキサン(1.2 ml)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(2 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(11 mg)及び炭酸セシウム(81 mg)を続いて添加した。その混合物を100℃に加熱し、18時間攪拌した。室温に冷却した後、その反応混合物をDCMで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10 g Isolute(登録商標)シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: DCM/MeOH 97/3から95/5まで)により精製して標題化合物(49 mg)を得た。HPLC (Rt) = 9.47 分(方法0)

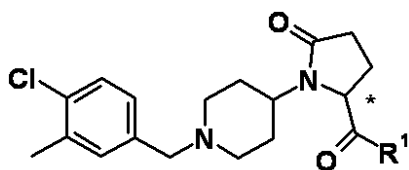
30

【0254】

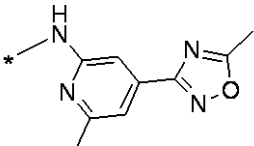
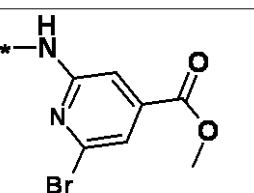
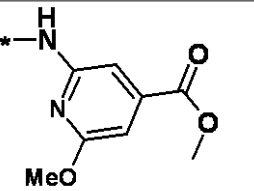
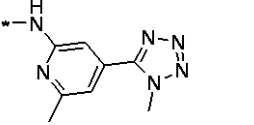
下記の実施例を実施例192の調製と同様にして合成する。

【化128】

40



【化 1 2 9】

#	R ¹	*	R _t [分] (方法)	ビルディングブロック
1 9 3		R	3.3 7 (L)	C 1
1 9 4		R	1.4 5 (D)	C 1
1 9 5		R	1.4 6 (D)	C 1
1 9 6		R	1.2 3 (E)	C 1

10

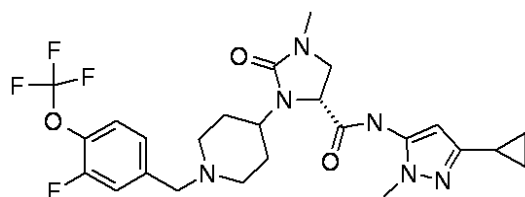
20

【0 2 5 5】

S. 4. 4. 操作 Dによる実施例 (実施例 1 9 7 - 2 0 8) の合成

実施例 1 9 7

【化 1 3 0】



30

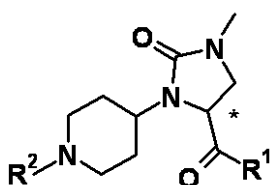
【0 2 5 6】

ビルディングブロック D1 (0.08 g) 及び 3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (0.05 g) を DCM (4 ml) 中の 25% MeOH に溶解し、得られる溶液を室温で 30 分間攪拌した。次いでシアノホウ水素化ナトリウム (0.02 g) を一度に添加し、全部を一夜にわたって反応させた。溶媒を減圧で蒸発させ、10% K₂CO₃ 水溶液 (3 ml) 及び DCM (5 ml) を添加し、層を分離し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発、乾燥させた。次いで得られる粗生成物を分取 LC-MS により精製して目標化合物を TFA 塩 (0.03 g) として得た。HPLC (R_t) = 7.01 分 (方法 P)

40

下記の実施例を実施例 1 9 7 の調製と同様にして合成する。

【化 1 3 1】



【0 2 5 7】

50

【化 1 3 2】

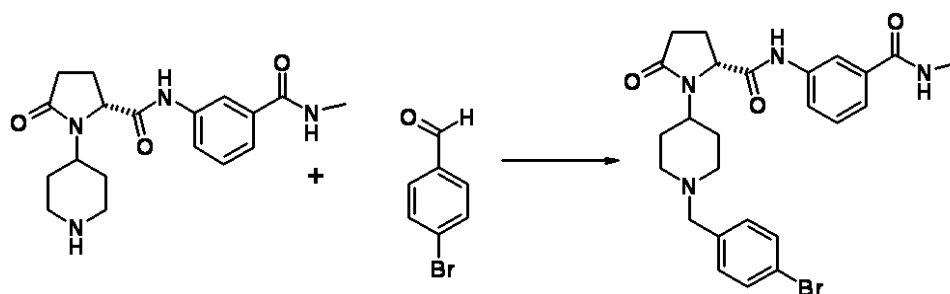
#	R ¹	R ²	*	R _t [分] (方法)	ビルディング ブロック
1 9 8			R	2.6 0 (G)	D 1
1 9 9			R	9.3 0 (O)	D 1

10

【 0 2 5 8】

実施例 2 0 0 の合成

【化 1 3 3】



20

D2

200

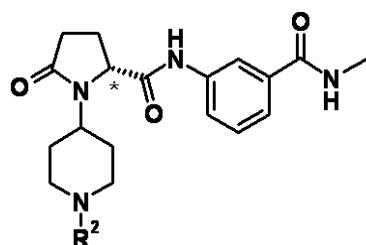
【 0 2 5 9】

D2 (0.05 g) を EtOH (1 ml) に溶解し、4-ブロモベンズアルデヒド (0.081 g)、HOAc (0.026 g) 及び少量のモレキュラーシーブ 4 Å を添加し、その懸濁液を 25 °C で一夜攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.154 g) を添加し、再度その混合物を 1 時間攪拌し、濃縮し、MeOH、水及び TFA 中で懸濁させた。濾過後、その混合物を逆相 HPLC により分離し、生成物を含む画分を集め、凍結乾燥して実施例 2 0 0 (0.049 g) を得た。HPLC: 1.21 分 (方法 D)

【 0 2 6 0】

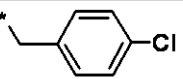
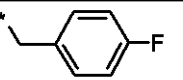
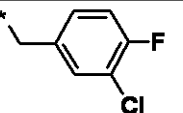
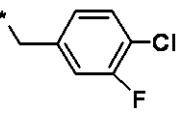
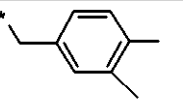
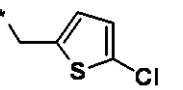
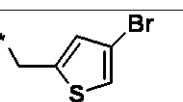
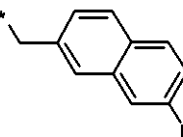
下記の実施例 2 0 1 - 2 0 8 を実施例 2 0 0 と同様にしてビルディングブロック D2 又は D3 から合成した。

【化 1 3 4】



40

【化 1 3 5】

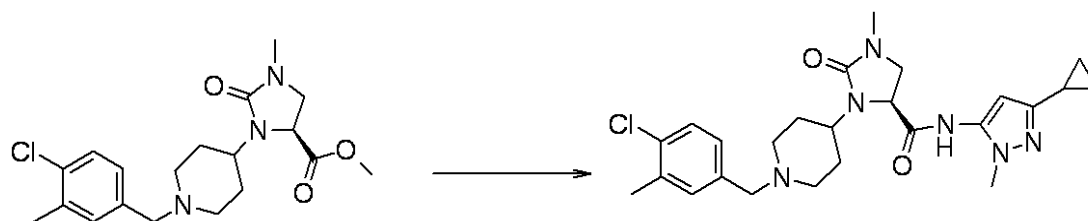
#	R ²	*	R _t [分] (方法)	ビルディング ブロック
2 0 1		R	1.2 0 (D)	D 2
2 0 2		R	1.1 4 (D)	D 2
2 0 3		R	1.2 1 (D)	D 2
2 0 4		R	1.2 3 (D)	D 2
2 0 5		R	1.2 3 (D)	D 2
2 0 6		R	1.1 8 (D)	D 2
2 0 7		R	1.1 8 (D)	D 2
2 0 8		R	1.2 9 (D)	D 3

【0 2 6 1】

S. 4.5. 操作 Eによる実施例の合成

実施例 2 0 9

【化 1 3 6】



I12.2

【0 2 6 2】

中間体 I12.2 (0.20 g)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (0.14 g)、カリウムt-ブトキシド (1M THF 溶液 0.10 ml) 及びジオキサン (2 ml) をマイクロウェーブバイアルに移し、下記の条件下でマイクロウェーブ照射の下

10

20

30

40

50

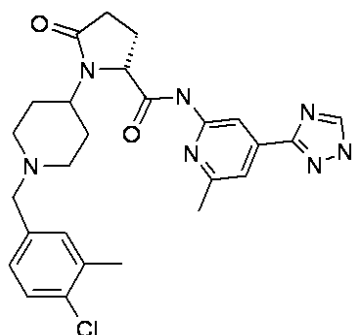
で加熱した：最大出力 150 W、温度 150 °C、15 分。最初のサイクル後に、塩基 0.05 mL を添加し、照射のもう 2 回のサイクルを同条件下で行なった。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、油状残渣を分取 LC-MS により精製して実施例 208 (TFA 塩として) (0.09 g) を得た。HPLC (R_t) = 7.12 分 (方法 P)

【0263】

S.4.6.操作 F による実施例(実施例 210-212)の合成

実施例 210

【化137】



10

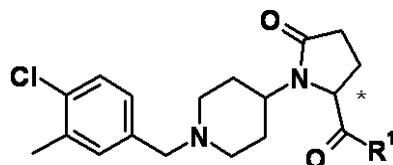
【0264】

ビルディングブロック F1 (70 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、濃塩酸 (1.5 ml) を添加した。その溶液を室温で 4 時間攪拌した。エタノールを減圧で除去し、残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液と EtOAc の間に分配した。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 g Isolute (登録商標) シリカゲルカートリッジ; 勾配溶離: DCM/MeOH 97/3 から 95/5 まで) により精製して標題化合物 (55 mg) を得た。HPLC (R_t) = 8.08 分 (方法 O)

20

実施例 211-212 を実施例 210 と同様にして合成した。

【化138】



30

【0265】

【化139】

#	R^1	*	R_t [分] (方法)	ビルディングブロック
210		R	8.50 (O)	F2
211		R	2.37 (M)	F3

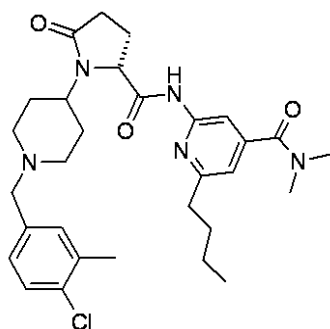
40

【0266】

S.4.7.操作 G による実施例(実施例 213-216)の合成

実施例 213

【化 1 4 0】



10

【 0 2 6 7】

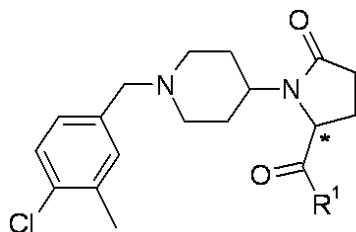
ジオキサン (3 ml) 中の実施例 181 (36 mg) の溶液にアルゴンの雰囲気下で dppf PdCl₂ (2.3 mg) 及びブチル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M 溶液 0.137 ml) を添加した。その溶液を室温で 45 分間攪拌し、その後に追加の dppfPdCl₂ (2 mg) 及びブチル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M 溶液 0.07 ml) を添加し、その溶液を室温で更に 20 分間攪拌した。その反応を数滴の水で停止し、得られる混合物をジオキサンで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC により精製して標題化合物 (19 mg) を得た。HPLC: 1.41 分 (方法 D)。

【 0 2 6 8】

下記の実施例を実施例 213 と同様にして合成した。

20

【化 1 4 1】



【化 1 4 2】

#	R ¹	*	Rt [分] (方法)	ビルディングブ ロック
214		R	1.34 (D)	実施例 181
215		R	1.48 (D)	実施例 194
216		R	1.42 (D)	実施例 194

30

40

【 0 2 6 9】

S. 5.1 クロマトグラフィー方法 (HPLC 方法及び UPLC 方法)

方法 A

ウォーターズ ZQ2000 MS, アライアンス 2790 HPLC, ウォーターズ 2996 DA

50

D (210-500 nm), ウォーターズ 2700 オートサンプラー
移動相:

A: 0.10% TFAを含む水

B: 0.10% TFAを含むアセトニトリル

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	1.00
0.10	95	5	1.00
3.60	2	98	1.00
6.50	2	98	1.00
7.00	95	5	1.00

10

静止相: ウォーターズ, サンファイアー C18, 3,5 μ m, 4,6 X 50 mm.

カラム温度: 40℃で一定

【0270】

方法 B

ウォーターズ ZQ2000 MS, HP1100 HPLC + DAD (210-500 nm), ギルソン 215 オートサンプラー.

移動相:

A: 0.10% TFAを含む水

B: 0.10% TFAを含むアセトニトリル

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.5
2.60	95	5	1.50

20

静止相: ウォーターズ, サンファイアー C18, 3,5 μ m, 4,6 X 50 mm.

カラム温度: 40℃で一定

【0271】

方法 C

アライアンス 2690/2695 HPLC, ウォーターズ 996/2996 DAD (210-400 nm)

30

移動相:

A: 0.10% TFAを含む水

B: 0.10% TFAを含むアセトニトリル

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	2.50
0.20	95	5	2.50
1.50	2	98	2.50
1.70	2	98	2.50
1.90	95	5	2.50
2.20	95	5	2.50

40

静止相 メルク・クロモリス (登録商標) フラッシュRP-18e, 4.6 mm x 25 mm (25℃).

【0272】

方法 D

アライアンス 2690/2695 HPLC, ウォーターズ 996/2996 DAD (210-400 nm)

移動相:

A: 0.10% TFAを含む水

B: 0.10% TFAを含むアセトニトリル

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
--------	----	----	----------

50

0.00	95	5	2.80
0.30	95	5	2.80
1.60	2	98	2.80
1.90	2	98	2.80
2.00	95	5	2.50

静止相 メルク・クロモリス（登録商標） フラッシュRP-18e, 3 mm x 100 mm (25℃).

【0273】

方法 E

ウォーターズ ZQ MS, アライアンス 2690/2695 HPLC, ウォーターズ 996/2996 ダイオード・アレイ検出器

10

移動相:

A: 0.10% NH₃を含む水

B: 0.10% NH₃を含むアセトニトリル

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
--------	----	----	----------

0.00	95	5	3.00
------	----	---	------

0.20	95	5	3.00
------	----	---	------

1.50	2	98	3.00
------	---	----	------

1.90	2	98	3.00
------	---	----	------

2.00	2	98	3.00
------	---	----	------

20

静止相: ウォーターズ, X-ブリッジ, C18, 3,5 μm, 4,6 X 20 mm.

カラム温度: 25℃で一定

そのダイオード・アレイ検出を210-500 nmの波長範囲で行なう。

【0274】

方法 F

装置: LC/MS サーモフィニガン. HPLC サーベイヤー DAD, MSQ 四極子; カラム: シンメトリー C8, 5 μm, 3 x 150 mm; 溶離剤 A: 90% 水 + 10% アセトニトリル + ギ酸アンモニウム 10mM; 溶離剤 B= ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 勾配: 1.5分にわたってA(100), 次いで10分で1.5分にわたってB(100)に; 流量: 1.2 mL/分; UV 検出: 254nm; イオン源: APCI

30

方法 G

装置: LC/MS ウォーターズ. HPLC アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子; カラム: サンファイアー MS-C18, 3.5μm, 4.6x50 mm; 溶離剤 A: 水 + 0.1% TFA + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A/B(80:20), 次いで3.25分で0.75分にわたってA/B(10:90)に; 流量: 1.3 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

方法 H

装置: LC/MS ウォーターズ. HPLC アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子; カラム: Xterra MS-C18, 3.5μm, 4.6x50 mm; 溶離剤 A: 水 + 0.1% TFA + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A(100), 次いで3.25分で0.75分にわたってA/B(10:90)に; 流量: 1.3 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

40

【0275】

方法 L

装置: LC/MS ウォーターズ. HPLC アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子. カラム: Xterra MS-C8, 3.5 μm, 4.6x50 mm; 溶離剤 A: 水 + ギ酸アンモニウム 5mM + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A 100, 次いで3.25分で0.75分にわたってA/B(10:90)に; 流量: 1.3 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

方法 M

50

装置: UPLC/MS ウォーターズ. アクイティ UPLC (登録商標) システム, ZQ 四極子. カラム: HSS C18, 1.8 μ m, 2.1x50 mm; 溶離剤 A: 水 + ギ酸アンモニウム 5mM + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A/B (90:10), 次いで 1.70 分で 0.64 分にわたって A/B (10:90) に; 流量: 0.56 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

方法 N

装置: UPLC/MS ウォーターズ. アクイティ UPLC (登録商標) システム, ZQ 四極子. カラム: BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 溶離剤 A: 水 + 0.1% TFA + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A/B (50:50), 次いで 1.99 分で 0.77 分にわたって A/B (10:90) に; 流量: 0.48 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

10

【0276】

方法 O

装置: LC/MS サーモフィニガン. HPLC サーベイヤー DAD, MSQ 四極子; カラム: シナジー ヒドロ-RP80A, 4 μ m, 4.60 x 100 mm; 溶離剤 A: 90% 水 + 10% アセトニトリル + ギ酸アンモニウム 10mM; 溶離剤 B: ACN 90% + 10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 勾配: 1.5 分にわたって A (100), 次いで 10 分で 1.5 分にわたって B (100) に; 流量: 1.2 mL/分; UV 検出: 254nm; イオン源: APCI

方法 P

装置: LC/MS サーモフィニガン. HPLC サーベイヤー DAD, フィニガン LCQduo イオントラップ; カラム: シンメトリー C18, 5 μ m, 3x150 mm; 溶離剤 A: 95% 水 + 5% アセトニトリル + ギ酸 0.1%; 溶離剤 B: アセトニトリル 95% + 5% 水 + ギ酸 0.1%; 勾配: 1.5 分にわたって A/B (95/5), 次いで 10 分で 1.5 分にわたって A/B (5/95) に; 流量: 1 mL/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI

20

方法 Q

装置: LC/MS ウォーターズ. HPLC アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子. カラム: ゼルパックス・エクリプス・プラス C18, 3.5 μ m, 4.6x50 mm; 溶離剤 A: 水 + ギ酸アンモニウム 5mM + 10% アセトニトリル; 溶離剤 B: アセトニトリル; 勾配: A 100, 次いで 3.5 分で 1 分にわたって A/B (10:90) に; 流量: 1.3 ml/分; UV 検出: 254nm; イオン源: ESI.

30

【0277】

S.5.2 クロマトグラフィー方法: GC方法

方法 3A

装置: GC/MS フィニガン TRACE GC, TRACE MS 四極子; カラム: アギレント DB-5MS, 25 m x 0.25 mm x 0.25 μ m; キャリヤーガス: ヘリウム; 流量: 1 ml/分 一定流量; オープンプログラム: 50°C (1分保持), 10°C/分で 100°C に, 20°C/分で 200°C に, 30°C/分で 300°C に; 検出: TRACE MS 四極子; イオン源: EI.

マイクロウェーブ加熱

マイクロウェーブ装置型式: 10mL 及び 35mL の容器を備えた、ディスカバー (登録商標) CEM 装置

40

【0278】

薬理学的パート

別の局面において、本発明は G タンパク質共役受容体の推定の特別なアゴニスト又はアンタゴニストを評価するのに使用し得る。本発明はケモカイン受容体の活性を変調する化合物についてのスクリーニングアッセイの準備及び実行におけるこれらの化合物の使用に関する。更に、本発明の化合物は、例えば、競合抑制により、又はその既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するためのアッセイにおける基準として、ケモカイン受容体へのその他の化合物の結合部位を証明又は測定するのに有益である。新しいアッセイ又はプロトコルを開発する場合、本発明の化合物はそれらの有効性を試験するのに使用し得る。

50

詳しくは、このような化合物は、例えば、上記疾患に関する医薬研究における使用のための、市販キット中に用意されてもよい。本発明の化合物はまたケモカイン受容体の推定の特別なモジュレーターの評価に有益である。加えて、本発明の化合物を利用して、ケモカイン受容体を結合しない化合物の例として、又はこれらの受容体に活性な化合物の構造の別型として利用し得ることにより、これらの受容体であると考えられないGタンパク質共役受容体の特異性を調べることができ、これは相互作用の特別な部位を特定することを助けるかもしれない。

CCR3 受容体結合試験はヒトケモカイン受容体CCR3 (hCCR3-C1細胞) でトランスフェクトされたK562細胞系(骨髄性白血病芽細胞)に基づく。hCCR3-C1細胞を窒素分解により分断することにより細胞膜を調製した。その製剤を400gで4℃で30分間にわたって遠心分離した。上澄みを新しいチューブに移し、続いて48000gで4℃で1時間にわたって第二の遠心分離を行なった。膜をウシ血清アルブミンを含まないSPAインキュベーション緩衝液(25mM HEPES, 25mM MgCl₂ 6xH₂O, 1mM CaCl₂ 2xH₂O)中で再度懸濁させ、単一使用ニードル(Terumo, 23Gx1")に通すことにより均一にした。膜を-80℃でアリコート中に貯蔵した。

【0279】

CCR3 受容体結合アッセイをラジオリガンド組換えヒト¹²⁵ヨウ素-エオタキシン-1を用いるシンチレーション近接アッセイ(SPA)デザインで行なった。hCCR3 C1細胞の細胞膜を再度単一使用ニードル(Terumo, 23Gx1")に通すことにより均一にし、96ウェル・マイクロタイタプレート(1450-514, パーキン・エルマー)中で好適な濃度(0.510 µg タンパク質/ウェル)でSPAインキュベーション緩衝液中で希釈した。SPAアッセイを200 µlの最終容積を有するSPAインキュベーション緩衝液及び最終濃度の25mM HEPES、25mM MgCl₂ 6xH₂O、1mM CaCl₂ 2xH₂O及び0.1%ウシ血清アルブミン中でセットアップした。そのSPAアッセイ混合物は60 µlの膜懸濁液、80 µlの麦芽アグルチニン被覆PVTビーズ(有機シンチレーター, GE Healthcare, RPNQ-0001)0.2 mg/ウェル)、40 µlの組換えヒト¹²⁵ヨウ素-エオタキシン-1(Biotrend)(ウェル当たり30,000 dpmの最終濃度にSPA緩衝液中で希釈された)、及び20 µlの試験化合物(DMSO希釈液に溶解された)を含んでいた。そのSPAアッセイ混合物を室温で2時間インキュベートした。結合放射能をシンチレーションカウンター(Micro Beta "Trilux", Wallac)で測定した。未標識組換えヒトエオタキシン-1(Biotrend, Cat #300-21)又は基準化合物を添加することにより、完全結合(ディスプレイサーを添加しなかった、Bo)及び非特異的結合(NSB)のための対照を入れた。

試験化合物のアフィニティーの測定を所定の化合物濃度における完全結合(Bo)又は試験化合物の存在下の結合(B)からの非特異的結合(NSB)の引き算により計算した。NSB値を100抑制%に設定した。Bo-NSB値を0抑制%に設定した。

抑制%値を特定の化合物濃度、例えば、1 µMで得、試験化合物の抑制%を式 $100 - ((B - NSB) * 100 / (Bo - NSB))$ により計算した。100%より上の抑制%がアッセイ変動により見られる。

【0280】

解離定数K_iを質量作用に基づくプログラムの法則"easy sys"(Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994))を使用して0.1~10000nMの用量範囲にわたって幾つかの化合物濃度で得られた実験データの反復フィッティングにより計算した。

ケモカイン受容体活性のインヒビターとしての本発明の化合物の実用性は当業界で知られている方法、例えば、Ponathら, J. Exp. Med., 183, 2437-2448 (1996)及びUguccioniら, J. Clin. Invest., 100, 1137-1143 (1997)により開示された、CCR3リガンド結合のためのアッセイにより実証し得る。関係する受容体を発現するための細胞系として、ケモカイン受容体を自然に発現するもの、例えば、EOL-3又はTHP-1、化学薬剤又はタンパク質薬剤の添加によりケモカイン受容体を発現するように誘導されるもの、例えば、存在するインターロイキン-5と一緒に酪酸で処理されたHL-60又はAML14.3D10細胞、又は組換えケモカイン受容体を発現するように操

10

20

30

40

50

作された細胞、例えば、L1.2、K562、CHO 又はHEK-293細胞が挙げられる。最後に、Hansel ら, J. Immunol. Methods, 145, 105-110 (1991) により記載された方法を使用して分離された、血液又は組織細胞、例えば、ヒト末梢血好酸球が、このようなアッセイに利用し得る。特に、本発明の化合物は上記アッセイでCCR3受容体に結合する活性を有し、エオタキシン-1、エオタキシン-2、エオタキシン-3、MCP-2、MCP-3、MCP-4 又はRANTESを含む、CCR3リガンドによるCCR3の活性化を抑制する。

本明細書に使用される“活性”は上記アッセイで測定される場合の抑制で1 μ Mで50%以上の抑制を示す化合物を意味することが意図されている。このような結果がCCR3受容体活性のインヒビターとしての化合物の固有の活性を示す。

抑制%及びKi 値は以下のとおりである (ヒトCCR3-受容体におけるヒトエオタキシン- 10):

【0281】

【表 2】

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
1	101	4
2	98	4
3	75	240
4	99	5
5	98	6
6	100	7
7	97	7
8	99	9
9	95	12
10	98	16
11	92	27
12	84	88
13	71	373
14	60	540
15	38	1111
16	98	20
17	100	5
18	96	7
19	98	7
20	97	9
21	96	11
22	84	13
23	95	18
24	99	22
25	91	21
26	97	27
27	96	28
28	97	29
29	94	31
30	95	47
31	93	50

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
32	82	145
33	83	150
34	80	152
35	83	152
36	80	159
37	80	175
38	78	211
39	80	227
40	75	229
41	66	395
42	63	482
43	59	523
44	63	552
45	50	713
46	44	873
47	31	1188
48	40	965
49	41	1184
50	41	1287
51	30	1615
52	28	1752
53	33	2010
54	90	89
55	78	235
56	76	254
57	74	302
58	76	221
59	66	402
60	65	430
61	57	492
62	63	507

10

20

30

40

【表 3】

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
63	60	518
64	60	545
65	57	602
66	81	658
67	52	700
68	48	715
69	55	749
70	46	791
71	49	810
72	48	875
73	48	922
74	46	927
75	97	30
76	97	37
77	96	38
78	94	50
79	91	52
80	95	55
81	89	111
82	87	153
83	81	223
84	77	232
85	68	350
86	65	419
91	98	18
93	95	29
94	94	52
95	94	40
96	51	670
97	50	669
98	75	202
99	91	67
100	100	7

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
101	95	45
102	100	19
103	54	1402
104	24	2399
105	99	5
106	100	3
107	99	13
108	98	4
114	99	4
115	80	18
116	93	47
117	98	17
118	94	40
119	87	81
120	95	35
121	98	21
122	95	30
123	95	34
124	93	41
125	97	58
126	89	71
127	90	81
128	87	96
129	70	334
130	91	77
131	89	85
132	102	1
133	100	3
134	101	3
135	101	3
136	100	4
137	101	4
138	101	4

10

20

30

40

【表 4】

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
139	101	5
140	98	6
141	94	6
142	100	17
143	99	7
144	100	7
145	99	8
146	100	8
147	99	8
148	99	10
149	99	10
150	97	10
151	95	18
152	100	12
153	99	12
154	98	14
155	98	15
156	98	15
157	99	15
158	100	16
159	96	19
160	97	19
161	97	20
162	97	20
163	99	23
164	96	24
165	90	62
166	60	905
167	98	6
168	99	4
169	99	19
170	100	6
171	99	5

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
172	95	7
173	99	13
174	99	13
175	99	6
176	100	11
177	97	24
178	86	108
179	95	34
180	97	16
182	99	4
183	75	232
184	100	8
185	98	1
186	99	1
187	99	4
188	99	6
189	100	4
190	100	6
191	100	5
192	96	6
193	99	19
196	89	95
197	44	1251
198	91	67
199	66	453
200	86	114
201	86	119
202	69	390
203	75	237
204	80	299
205	76	247
206	77	357
207	75	442

10

20

30

40

【表 5】

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
208	94	43
209	95	33
210	96	13
211	93	48

#	1 μ M における CCR3 制御%	CCR3 Ki (nM)
212	97	26
213	66	414
214	101	2

10

【0285】

適応症

本件出願の化合物はCCR3-受容体の活性が関係する疾患の予防及び／又は治療のための薬物を製造するのに有益である。

呼吸器又は胃腸の病気の多種の炎症性、感染性及び免疫調節の障害及び疾患、関節の炎症性疾患及び鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患（喘息及びアレルギー性疾患を含む）、好酸球性疾患、病原性微生物（定義によれば、ウイルスを含む）による感染症だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症だけでなく、異常に高められた新生血管形成、例えば、年齢関連黄班変性(AMD)、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄班浮腫の予防及び／又は治療のための薬物の製造が好ましい。年齢関連黄班変性は世界中の盲目の主たる原因である。AMDの殆どの盲目は脈絡膜の新生血管形成による網膜の侵食から生じる。CCR3はAMD患者の脈絡膜の新生血管内皮細胞中で特に発現される。AMD レーザー損傷により誘発される脈絡膜の新生血管形成についてしばしば使用されるマウス動物モデルでは、それがCCR3 又はCCR3 リガンドの遺伝的減少によるだけでなく、抗CCR3 抗体又はCCR3 アンタゴニストによるマウスの治療により減少された (Takeda ら, Nature 2009, 460(7252):225-30)。

20

【0286】

例えば、呼吸器のアレルギー性疾患、例えば、喘息、多年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性蜂巣炎（例えば、ワイル症候群）、好酸球性肺炎（例えば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、好酸球性筋膜炎（例えば、シュルマン症候群）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、又は慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎と関連するILD）；非アレルギー性喘息；運動誘発気管支収縮；全身性アナフィラキシー又は過敏性反応、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対して）、汚染されたトリプトファンの摂取のための好酸球増加-筋肉痛症候群、虫刺されアレルギー；自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、免疫血小板減少症（成人ITP、新生児血小板減少症、小児ITP）、免疫溶血性貧血（自己免疫及び薬物誘発）、エバンス症候群（血小板及び赤血球免疫血球減少）、新生児のRh疾患、グッドパスチャー症候群（抗GBM 疾患）、腹腔自己免疫心筋症、若年発症糖尿病；腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病；移植片拒絶（例えば、移植における）（同種異系移植片拒絶又は移植片対宿主疾患を含む）；炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；硬皮症；乾癬（T細胞媒介乾癬を含む）及び炎症性皮膚炎、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹；脈管炎（例えば、壊死性脈管炎、皮膚脈管炎、及び過敏性脈管炎）；結節性紅斑；好酸球筋炎，好酸球筋膜炎；皮膚又は器官の白血球浸潤による癌；慢性閉塞性肺疾患、年齢関連黄班変性 (AMD)、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄班浮腫を含む、炎症性又はアレルギー性の疾患及び症状の予防及び／又は治療のための薬物の製造が最も好ましい。

30

40

【0287】

50

治療の方法

それ故、本発明は喘息及びアレルギー性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物（これは、定義により、ウイルスを含む）による感染症、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症だけでなく、年齢関連黄班変性（AMD）、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄班浮腫を含む、多種の炎症性、感染性、及び免疫調節の障害及び疾患の予防及び／又は治療に有益である化合物に関する。

例えば、哺乳類のケモカイン受容体（例えば、ヒトケモカイン受容体）の一つ以上の機能を抑制する本化合物は炎症、感染性疾患又は異常に高められた新生血管形成を抑制（即ち、軽減又は予防）するのに投与し得る。結果として、一つ以上の炎症プロセス、例えば、白血球遊出、付着、走化性、エキソサイトーシス（例えば、酵素、成長因子、ヒスタミンの）又は炎症の媒介物質放出、CCR3発現細胞の生存又は増殖が抑制される。例えば、炎症部位（例えば、喘息又はアレルギー性鼻炎における）への好酸球浸潤が本方法に従って抑制し得る。特に、以下の実施例の化合物は上記アッセイで適当なケモカインを使用してCCR3受容体を発現する細胞の活性化及び移動をブロックする際に活性を有する。別の場合には、内皮増殖及び新生血管形成が抑制（即ち、軽減又は予防）し得る。結果として、即ち、網膜の異常に高められた新生血管形成が、抑制される。

霊長類、例えば、ヒトに加えて、種々のその他の哺乳類が本発明の方法に従って治療し得る。例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット又はその他のウシ種、ヒツジ種、ウマ種、イヌ種、ネコ種、げっ歯類種もしくはマウス種を含むが、これらに限定されない哺乳類が治療し得る。しかしながら、その方法はトリ種の如きその他の種で実施し得る。上記方法で治療される対象は、ケモカイン受容体活性の抑制が所望される、哺乳類、雄又は雌である。

【0288】

ケモカイン受容体機能のインヒビターで治療し得るヒト又はその他の種の疾患又は症状として、呼吸器のアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性蜂巣炎（例えば、ワイル症候群）、好酸球性肺炎（例えば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、好酸球性筋膜炎（例えば、シュルマン症候群）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、又は慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎と関連するILD）；慢性閉塞性肺疾患（ライノウイルス誘発再燃を含む）、；全身性アナフィラキシー又は過敏性反応、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対して）、汚染されたトリプトファンの摂取のための好酸球増加-筋肉痛症候群、虫刺されアレルギー；自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年発症糖尿病；腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病；移植片拒絶（例えば、移植における）（同種異系移植片拒絶又は移植片対宿主疾患を含む）；炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；硬皮症；乾癬（T細胞媒介乾癬を含む）及び炎症性皮膚炎、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹；脈管炎（例えば、壊死性脈管炎、皮膚脈管炎、及び過敏性脈管炎）；好酸球筋炎、好酸球筋膜炎；皮膚又は器官の白血球浸潤による癌を含む、炎症性又はアレルギー性の疾患及び症状が挙げられるが、これらに限定されない。望ましくない炎症反応が抑制されるその他の疾患又は症状（再灌流障害、アテローム硬化症、或る種の血液悪性、サイトカイン誘発毒性（例えば、敗血症ショック、内毒素ショック）、多発性筋炎、皮膚筋炎を含むが、これらに限定されない）が治療し得る。ケモカイン受容体機能のインヒビターで治療し得るヒト又はその他の種の炎症性疾患又は症状として、HIVが挙げられるが、それに限定されない。

また、異常に高められた新生血管形成と関連する疾患、例えば、年齢関連黄班変性（AMD）、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄班浮腫が治療し得る。

【0289】

別の局面において、本発明はGタンパク質共役受容体の推定の特別なアゴニスト又はアンタゴニストを評価するのに使用し得る。本発明はケモカイン受容体の活性を変調する化

合物についてのスクリーニングアッセイの準備及び実行におけるこれらの化合物の使用に関する。更に、本発明の化合物は、例えば、競合抑制により、又はその既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するためのアッセイにおける基準として、ケモカイン受容体へのその他の化合物の結合部位を証明又は決定するのに有益である。新しいアッセイ又はプロトコルを開発する場合、本発明の化合物はそれらの有効性を試験するのに使用し得る。

詳しくは、このような化合物は、例えば、上記疾患に関する医薬研究における使用のための、市販キット中に用意されてもよい。本発明の化合物はまたケモカイン受容体の推定の特別なモジュレーターの評価に有益である。加えて、本発明の化合物を利用して、結合しない化合物の例として、又はこれらの受容体に活性な化合物の構造上の別型として利用し得ることにより、ケモカイン受容体であると考えられないGタンパク質共役受容体の特異性を調べることができ、これが相互作用の特別な部位を特定することを助けるかもしれない。

【0290】

組み合わせ

一般式1の化合物はそれら自体で使用されてもよく、又は本発明の式1のその他の活性物質と組み合わせられてもよい。一般式1の化合物は必要によりまたその他の薬理学上活性な物質と組み合わせられてもよい。これらとして、 β 2-アドレノレセプター-アゴニスト（短期作用及び長期作用）、坑コリン作用薬（短期作用及び長期作用）、坑炎症ステロイド（経口及び局所コルチコステロイド）、クロモグリケート、メチルキサンチン、解離グルココルチコイドミメチックス、PDE3インヒビター、PDE4インヒビター、PDE7インヒビター、LTD4アンタゴニスト、EGFRインヒビター、ドーパミンアゴニスト、PAFアンタゴニスト、リポキシンA4誘導体、FPRL1モジュレーター、LTB4受容体（BLT1, BLT2）アンタゴニスト、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、二重ヒスタミンH1/H3-受容体アンタゴニスト、PI3-キナーゼインヒビター、非受容体チロシンキナーゼのインヒビター、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK又はITK、MAPキナーゼのインヒビター、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3又はSAP、NF- κ Bシグナリング経路のインヒビター、例えば、IKK2キナーゼインヒビター、iNOSインヒビター、MRP4インヒビター、ロイコトリエン合成インヒビター、例えば、5-リポキシゲナーゼ（5-LO）インヒビター、cPLA2インヒビター、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼインヒビター又はFLAPインヒビター、非ステロイド坑炎症剤（NSAID）、CRTH2アンタゴニスト、DP1-受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、CCR3アンタゴニスト、CCR4アンタゴニスト、CCR1アンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR6アンタゴニスト、CCR7アンタゴニスト、CCR8アンタゴニスト、CCR9アンタゴニスト、CCR30アンタゴニスト、CXCR3アンタゴニスト、CXCR4アンタゴニスト、CXCR2アンタゴニスト、CXCR1アンタゴニスト、CXCR5アンタゴニスト、CXCR6アンタゴニスト、CX3CR3アンタゴニスト、ニューロキニン（NK1, NK2）アンタゴニスト、スフィンゴシン1-ホスフェート受容体モジュレーター、スフィンゴシン1ホスフェートリアーゼインヒビター、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A2a-アゴニスト、プリン作用受容体のモジュレーター、例えば、P2X7インヒビター、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）アクチベーター、ブラジキニン（BK1, BK2）アンタゴニスト、TACEインヒビター、PPARガンマモジュレーター、Rho-キナーゼインヒビター、インターロイキン1-ベータ変換酵素（ICE）インヒビター、Toll様受容体（TLR）モジュレーター、HMG-CoA還元酵素インヒビター、VLA-4アンタゴニスト、ICAM-1インヒビター、SHIPアゴニスト、GABAa受容体アンタゴニスト、ENaC-インヒビター、メラノコルチン受容体（MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R）モジュレーター、CGRPアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、TNF α アンタゴニスト、坑TNF抗体、坑GM-CSF抗体、坑CD46抗体、坑IL-1抗体、坑IL-2抗体、坑IL-4抗体、坑IL-5抗体、坑IL-13抗体、坑IL-4/IL-13抗体、坑TSLP抗体、坑OX40抗体、ムコレギュレーター、免疫治療薬、気道の膨潤に対する化合物、咳に対する化合物、VEGFインヒビターだけでなく、2種又は3種の活性物質の組

10

20

30

40

50

み合わせが挙げられる。

【0291】

ベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、CRTH2-インヒビター、5-L0-インヒビター、ヒスタミン受容体アンタゴニスト及びSYK-インヒビターだけでなく、2種又は3種の活性物質の組み合わせ、即ち

- ・ベータミメチックスとコルチコステロイド、PDE4-インヒビター、CRTH2-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- ・坑コリン作用薬とベータミメチックス、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、CRTH2-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- ・コルチコステロイドとPDE4-インヒビター、CRTH2-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- ・PDE4-インヒビターとCRTH2-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- ・CRTH2-インヒビターとLTD4-アンタゴニスト

が好ましい。

【0292】

医薬形態

式1の化合物を投与するのに適した製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液及び粉末等が挙げられる。一種以上の医薬活性化合物の含量は全体としての組成物の0.05質量%から90質量%まで、好ましくは0.1質量%から50質量%までの範囲であるべきである。好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性担体、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び／又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

それ故、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製されてもよい。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に錠剤被覆物は遅延放出を得るために、おそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して幾つかの層からなってもよい。

【0293】

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

溶液は通常の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩を添加して、必要により乳化剤及び／又は分散剤を使用して調製され、例えば、水が希釈剤として使用される場合には、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用されてもよく、溶液が注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製されてもよい。

好適な座薬は、例えば、この目的のために用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はこれらの誘導体と混合することによりつくられてもよい。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性

10

20

30

40

50

アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

【0294】

経口使用のために、錠剤は明記された担体に加えて、種々の付加的な物質、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを明らかに含んでもよい。滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクがまた錠剤を製造するのに使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

式1の化合物を投与するために、本発明によれば吸入に適している製剤又は医薬製剤を使用することが特に好ましい。吸入可能な製剤として、吸入可能な粉末、噴射剤を含む計量投薬エアロゾル又は噴射剤を含まない吸入可能な溶液が挙げられる。本発明の範囲内で、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語は濃厚物又はすぐに使用できる無菌の吸入可能な溶液を含む。本発明の範囲内で使用し得る製剤が明細書の次のパートに更に詳しく記載されている。

本発明に従って使用し得る吸入可能な粉末は1をそれ自体又は好適な生理学上許される賦形剤と混合して含んでもよい。

活性物質1が生理学上許される賦形剤と混合して存在する場合、下記の生理学上許される賦形剤が本発明のこれらの吸入可能な粉末を調製するのに使用されてもよい：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖及び多糖類（例えば、デキストラン）、ポリアルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれらの賦形剤の混合物。単糖類又は二糖類が使用されることが好ましく、ラクトース又はグルコースの使用がそれらの水和物の形態で特に（専らではなく）好ましい。本発明の目的のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトース一水和物が最も特に好ましい。

【0295】

本発明の吸入可能な粉末の範囲内で、賦形剤は250 µmまで、好ましくは10~150 µm、最も好ましくは15~80 µmの最大平均粒子サイズを有する。1~9 µmの平均粒子サイズを有する一層微細な賦形剤フラクションを上記賦形剤に添加することが時折適当と考えられるかもしれない。これらの一層微細な賦形剤はまた先にリストされた可能な賦形剤の群から選ばれる。最後に、本発明の吸入可能な粉末を調製するために、好ましくは0.5~10 µm、更に好ましくは1~5 µmの平均粒子サイズを有する、微粉碎された活性物質1が、賦形剤混合物に添加される。成分と一緒に粉碎し、微粉碎し、最後に混合することによる本発明の吸入可能な粉末の製造方法は従来技術から知られている。

本発明の吸入可能な粉末は従来技術から知られている吸入器を使用して投与されてもよい。

本発明の噴射剤ガスを含む吸入エアロゾルは噴射剤ガスに溶解され、又は分散形態の化合物1を含んでもよい。化合物1は別々の製剤又は共通の製剤中に含まれてもよく、その中で化合物1が両方とも溶解され、両方とも分散され、又は夫々の場合に唯一の成分が溶解され、その他が分散されている。吸入エアロゾルを調製するのに使用し得る噴射剤ガスは従来技術から知られている。好適な噴射剤ガスは炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及びハロ炭化水素、例えば、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選ばれる。上記噴射剤ガスはそれら自体で、又は一緒に混合して使用されてもよい。特に好ましい噴射剤ガスはTG134a及びTG227並びにこれらの混合物から選ばれたハロゲン化アルカン誘導体である。

噴射剤誘導吸入エアロゾルはまたその他の成分、例えば、補助溶媒、安定剤、表面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤を含んでもよい。全てのこれらの成分が当業界で知られている。

上記本発明の噴射剤誘導吸入エアロゾルは当業界で知られている吸入器 (MDI = 計量投薬吸入器) を使用して投与されてもよい。

【0296】

更に、本発明の活性物質1は噴射剤を含まない溶液及び懸濁液の形態で投与されてもよい。使用される溶媒は水性溶液又はアルコール溶液、好ましくはエタノール溶液であってもよい。溶媒は水それ自体又は水とエタノールの混合物であってもよい。水と較べられるエタノールの相対比率は制限されないが、その最大が好ましくは70容量%まで、更に特別には60容量%まで、最も好ましくは30容量%までである。容積の残部は水で構成される。1を含む溶液又は懸濁液は好適な酸を使用して、2~7、好ましくは2~5のpHに調節される。pHは無機酸又は有機酸から選ばれた酸を使用して調節されてもよい。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び／又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び／又はプロピオン酸等が挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の一種と酸付加塩を既に生成した酸を使用することがまた可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望により、特にそれらの酸性化特性に加えてその他の性質、例えば、風味料、酸化防止剤又は錯生成剤としての性質を有する酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合には、上記酸の混合物が使用されてもよい。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調節することが特に好ましい。

所望により、安定剤又は錯生成剤としての、エデト酸 (EDTA) 又はその既知の塩の一種、エデト酸ナトリウムの添加がこれらの製剤で省かれてもよい。その他の実施態様はこの化合物又はこれらの化合物を含んでもよい。好ましい実施態様において、エデト酸ナトリウムを基準とする含量は100 mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml 未満、更に好ましくは20mg/100ml 未満である。一般に、エデト酸ナトリウムの含量が0 ~ 10mg/100ml である吸入可能な溶液が好ましい。補助溶媒及び／又はその他の賦形剤が噴射剤を含まない吸入可能な溶液に添加されてもよい。好ましい補助溶媒はヒドロキシル基又はその他の極性基を含むもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この状況における賦形剤及び添加剤という用語は活性物質ではないが、活性物質製剤の定性特性を改良するために生理学上好適な溶媒中で一種以上の活性物質とともに製剤化し得る薬理学上許される物質を表す。好ましくは、これらの物質は薬理学的作用を有さず、又は所望の治療に関して、認められる薬理学的作用を有さず、もしくは少なくとも望ましくない薬理学的作用を有しない。賦形剤及び添加剤として、例えば、表面活性剤、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、その他の安定剤、錯生成剤、酸化防止剤及び／又は完成医薬製剤の貯蔵寿命を保証又は延長する防腐剤、風味料、ビタミン、及び／又は当業界で知られているその他の添加剤が挙げられる。添加剤として、医薬上許される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムがまた挙げられる。

【0297】

好ましい賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸 (但し、それがpHを調節するのに既に使用されなかったことを条件とする)、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び同様のビタミン並びに人体中で生じるプロビタミンが挙げられる。

防腐剤が病原体による汚染から製剤を保護するのに使用されてもよい。好適な防腐剤は当業界で知られているもの、特にセチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウムもしくは安息香酸又は安息香酸塩、例えば、従来技術から知られている濃度の安息香酸ナトリウムである。上記防腐剤は好ましくは50 mg/100 mlまで、更に好ましくは5~2

0 mg/100 mlの濃度で存在する。

好ましい製剤は、溶媒水及び活性物質1に加えて、塩化ベンザルコニウム及びエデト酸ナトリウムのみを含む。別の好ましい実施態様において、エデト酸ナトリウムが存在しない。

本発明の化合物の用量は当然に投与の方法及び治療されている病気に高度に依存する。吸入により投与される場合、式1の化合物は μg の範囲の用量でさえも高い効力を特徴とする。式1の化合物はまた μg 範囲より上で有効に使用し得る。その場合、用量は、例えば、グラム範囲であってもよい。

別の局面において、本発明は上記医薬製剤そのもの（それらが式1の化合物を含むことを特徴とする）、特に吸入により投与し得る上記医薬製剤に関する。

以下の製剤の実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

医薬製剤の実施例

【0298】

A)	<u>錠剤</u>	<u>錠剤当たり</u>
	活性物質1	100 mg
	ラクトース	140 mg
	トウモロコシ澱粉	240 mg
	ポリビニルピロリドン	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		500 mg

微細に粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部を一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中のポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。その顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を好適な形状及びサイズの錠剤にプレスする。

B)	<u>錠剤</u>	<u>錠剤当たり</u>
	活性物質1	80 mg
	ラクトース	55 mg
	トウモロコシ澱粉	190 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン	15 mg
	ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
		400 mg

微細に粉碎された活性物質、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を形成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

【0299】

C)	<u>アンプル溶液</u>	
	活性物質1	50 mg
	塩化ナトリウム	50 mg
	注射用の水	5 ml

活性物質を水にそれ自体のpHで、又は必要によりpH 5.5 ~ 6.5 で溶解し、塩化ナトリウムを添加してその溶液を等張にする。得られる溶液を濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、熱シールする。アンプルは活性物質5 mg、25 mg及び50 mgを含む。

D)	<u>計量エーロゾル</u>	
	活性物質1	0.005
	ソルビタントリオレート	0.1

モノフルオロトリクロロメタン及び

TG1 3 4 a : TG 2 2 7 2 : 1 1 0 0 まで添加

その懸濁液を計量弁を備えた通常のエアロゾル容器に移す。懸濁液 5 0 μ l が夫々の始動で放出されることが好ましい。活性物質はまた所望により一層高い用量（例えば、0 . 0 2 質量%）で放出されてもよい。

E)	溶液 (mg/ 1 0 0 ml)	
	活性物質 1	3 3 3 . 3 mg
	塩化ベンザルコニウム	1 0 . 0 mg
	EDTA	5 0 . 0 mg
	HCl (1 N)	pH 2 . 4 まで添加

10

この溶液は通常の方法で調製し得る。

【 0 3 0 0 】

F)	吸入可能な粉末	
	活性物質 1	1 2 μ g
	ラクトース一水和物	2 5 mg まで添加

その吸入可能な粉末を通常の方法で個々の成分を混合することにより調製する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/535	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
	C 0 7 D 409/14	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 グルトル マルク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ドリンガー ホルシュト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ジョヴァンニーニ リカルド

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ヘンケ クリシュトフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ホフマン マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7

- 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 クリーグル ヤン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 マーティルズ ドムニック
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 ラシュト ゲオルク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 ザイター ペーター
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表2007-520556 (JP, A)
特開平04-235161 (JP, A)
国際公開第2008/092681 (WO, A1)
国際公開第2009/145721 (WO, A1)
特表2002-501898 (JP, A)
特開2006-137718 (JP, A)
特表2002-501052 (JP, A)
SATO, SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF N-{1-[(6-FLUORO-2-NAPHTHYL)以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 英国, PERGAMON, 2008年 1月 1日, V16 N1, P144-156, METHYL]PIPERIDIN-4-YL}BENZAMIDE DERIVATIVES AS NOVEL CCR3 ANTAGONISTS
DE LUCCA, DISCOVERY AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF N-(UREIDOALKYL)-BENZYL-PIPERIDINES 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2002年 1月 1日, V45 N17, P37 94-3804, AS POTENT SMALL MOLECULE CC CHEMOKINE RECEPTOR-3 (CCR3) ANTAGONISTS

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

C A p l u s (STN)

R E G I S T R Y (STN)