

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-500376

(P2010-500376A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

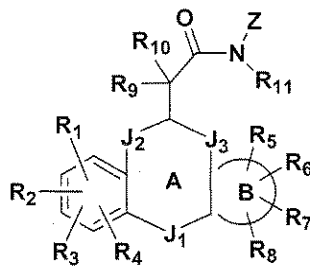
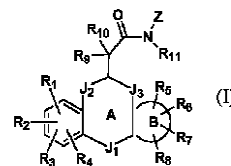
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/46	4 C O 3 3
C O 7 D 277/46 (2006.01)	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
C O 7 D 417/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 339 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-523988 (P2009-523988)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成19年8月9日 (2007.8.9)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月3日 (2009.4.3)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/075543		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02008/021926		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008.2.21)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
(31) 優先権主張番号	60/836,496		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成18年8月9日 (2006.8.9)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	11/835,438		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成19年8月8日 (2007.8.8)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド受容体、AP-1、および/またはNF-κB活性の調節剤、およびその使用

(57) 【要約】

炎症性および免疫疾患などの、グルココルチコイド受容体、AP-1、および/またはNF-κB活性の調節に関連する疾患の治療に有用であり、式(I)の構造、



I

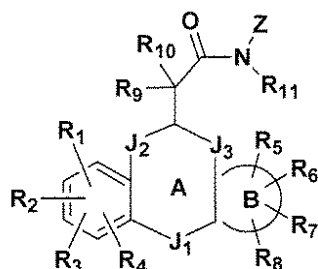
エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、あるいはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩を有し、式中:Zはヘテロシクロまたはヘテロアリアルであり;Aは5から8員炭素環または

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩：

【化 1】



1

10

[式中、

Zはヘテロシクロ、ヘテロアリールおよびシアノから選択され；

Aは5から8員炭素環および5から8員ヘテロ環から選択され；

B環はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロ環、およびヘテロアリール環から選択され、ここで該B環は該A環に縮合しており、該B環は、R₅、R₆、R₇、およびR₈から独立して選択される、同一または異なる1から4の基により適宜置換されており；

20

J₁、J₂およびJ₃は同一または異なって、各々、独立して-A₁QA₂-であり；

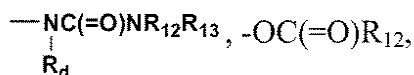
Qは、独立して各々、結合、O、S、S(O)およびS(O)₂から選択され；

A₁およびA₂は同一または異なって、各々、結合、C₁₋₃アルキレン、置換C₁₋₃アルキレン、C₂₋₄アルケニレン、および置換C₂₋₄アルケニレンから独立して選択されるが、但し、A₁およびA₂は、環Aが5から8員炭素環または5から8員ヘテロ環であるように選択され；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびR₈は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ニトロ、シアノ、OR₁₂、-NR₁₂R₁₃、-C(=O)OR₁₂、-CO₂R₁₂、-C(=O)NR₁₂R₁₃、-OC(=O)NR₁₂R₁₃、

30

【化 2】



-OC(=O)OR₁₂、-NR₁₂C(=O)R₁₃、-NR₁₂C(O)OR₁₃、-NR₁₂C(S)OR₁₃、S(O)pR₁₆、NR₁₂SO₂R₁₆、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコシアルキルオキシアルキルオキシ、SO₂NR₁₂R₁₃、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され；および/または(ii)可能なら、R₁からR₈の各々は隣接する原子上にあるR₁からR₈のいずれか一つと一緒になって縮合環を形成し；および/または(iii)可能なら、R₁からR₈のいずれか一つは同一の原子上にあるR₁からR₈のいずれか一つと一緒になってオキソ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、あるいはヘテロシクロ基を形成し；

40

R₉およびR₁₀は同一または異っており、各々は(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、OR₁₄、NR₁₄R₁₅、C(=O)R₁₄、CO₂R₁₄、C(=O)NR₁₄R₁₅、-O-C(=O)R₁₄、NR₁₄C(=O)R₁₅、NR₁₄C(=O)OR₁₅、NR₁₄C(=S)OR₁₅、S(O)pR₁₇、NR₁₄SO₂R₁₇、SO₂NR₁₄R₁₅、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか

50

;または(ii)結合する原子とともに、 R_9 および R_{10} は一緒になってカルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し

;

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され;

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} は同一または異なって、各々は(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか;または(ii)可能なら R_{12} は R_{13} と一緒に、および/または、可能なら R_{14} は R_{15} と一緒に、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し;

R_{16} および R_{17} は同一または異なって、各々、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択され;

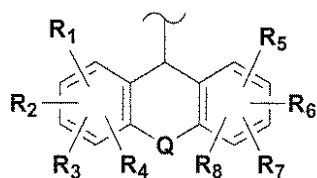
R_d はH、アルキルまたはアリールであり;および、

p は0、1または2であるが、

但し、

(1)式(1)化合物の該三環部分が、

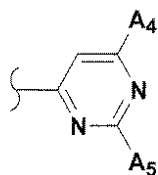
【化3】



(式中、 Q はOであり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、

(a)Zは、

【化4】



(式中、 A_4 および A_5 は同一または異なって、独立してHまたは C_1 - C_2 アルキル-である)以外であるか;あるいは、

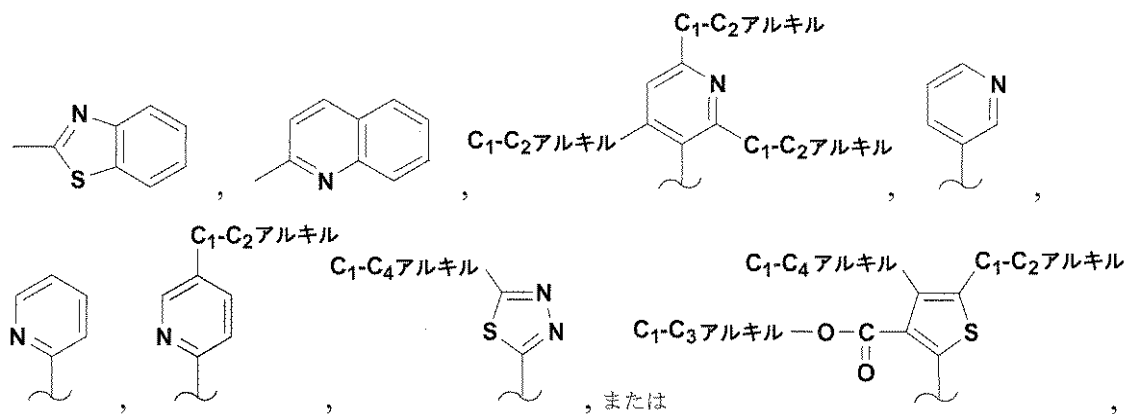
(b)Zは、

10

20

30

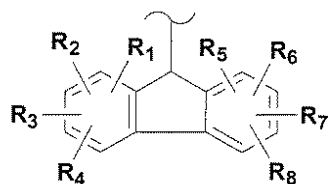
【化 5】



以外であり、

(2) 式中、該三環部分が、

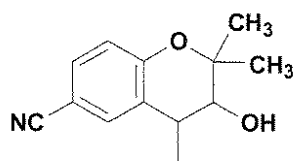
【化 6】



(式中、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、

(a) Z は、

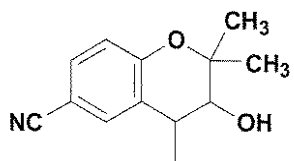
【化 7】



以外であるか、あるいは、

(b) Z が、

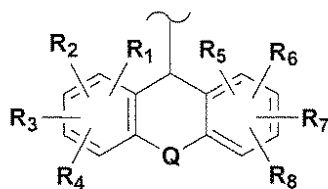
【化 8】



である場合、 R_{11} は置換 C_1-C_2 -アルキレン以外であり；

(3) 該三環部分が、

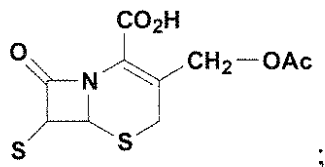
【化 9】



(式中、QはSまたはSO₂であり、R₁からR₈は各々Hである)である場合、
Zは、

10

【化 1 0】

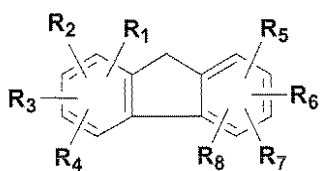


以外であり、

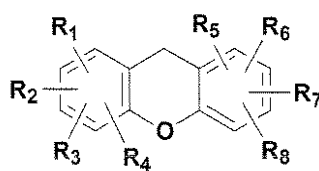
(4) 該三環部分が、

20

【化 1 1】



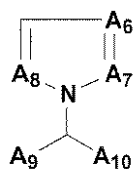
または



(式中、R₁からR₈が各々Hである)である場合、
Zは、

30

【化 1 2】



(式中、

A₆、A₇およびA₈は独立してNまたはCHであり、

40

A₉は-(CH₂)_d-A₁₁であり、ここで、dは0から4であり、

A₁₁はOH、CO₂H、5-テトラゾリル、-COO(C₁-C₄アルキル)_{n_a}またはCN-であり、

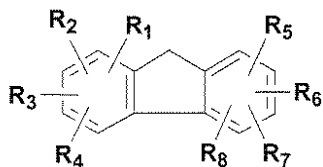
n_aは0から4であり、および、

A₁₀はC₄-C₇直鎖アルキルである)

以外であり、

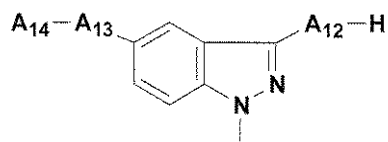
(5) 該三環部分が

【化 1 3】



である場合、Zは、

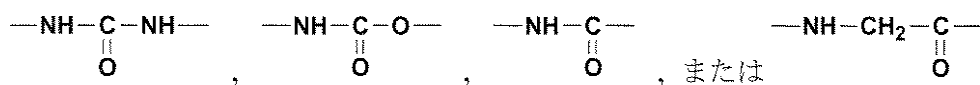
【化 1 4】



10

(式中、A₁₂はOまたはSであり;および、
A₁₃はOまたはNH、

【化 1 5】



20

であり、ここで、最後の3つの基はN原子を介して芳香環に結合しており;

A₁₄はH、

アルキル、

C₃-C₇シクロアルキル、

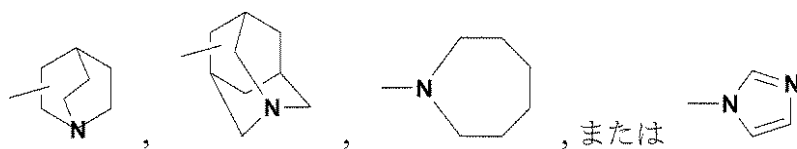
適宜置換されたフェニル、ナフチル、アントラニルまたはフルオレニル、または、
キノリン-2-イルメトキシまたはピリジニルメトキシである)

以外であり;あるいは、

Zは、

30

【化 1 6】

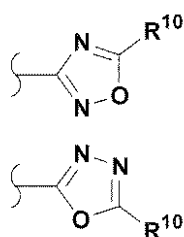


以外であり;あるいは、

Zは、

40

【化 1 7】

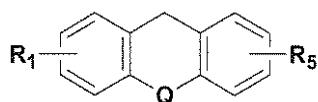


(式中、R₁₀は非芳香アザサイクリック環基または非芳香アザピサイクリック環基である)
)以外であり;

50

(6) 該三環部分が、

【化 18】



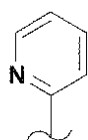
であり、

Qが-O-、-S-、-C(R³R⁴)-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂-(C=O)-、-(C=O)-CH₂-、CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH(R⁵)CH₂-、-CH₂CH(R⁵)-、-(C=O)-、または-(S=O)-であり、ここで、R³およびR⁴は独立して水素またはC₁₋₇-アルキルであり；および、R⁵はC₁₋₇-アルキルまたはフェニルである場合；

10

Zは、

【化 19】

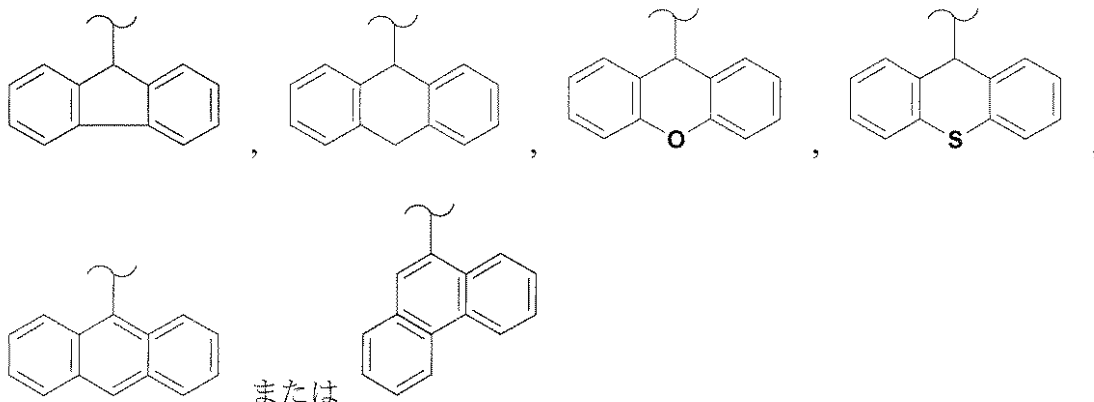


20

以外であり；

(7) 該三環部分が、

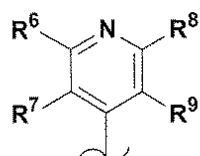
【化 20】



30

である場合、Zは、

【化 21】



40

(式中、

R⁶およびR⁷は、C₁-C₆アルキル、1から5のハロゲン原子を有するハロ-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルコキシ-C₁-C₆アルキル、ニトロ-C₁-C₆アルキル、シアノ-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルカノイル-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルコキシカルボニル-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルキルチオ-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルカンスルフィニル-C₁-C₆アルキル、C₁-C₂アルカンスルフォニル-C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ-C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ-C₂-C₆アルキニル、C₃-C₇シクロアルキルおよびハロゲンから各々独立して選択されるか；あるいは、

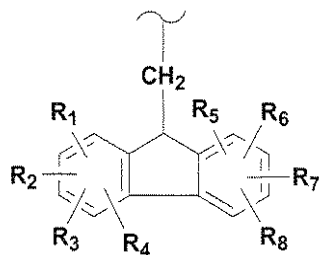
50

R_6 および R_7 は、一緒になって、OおよびSから選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5から7員炭素環またはヘテロ環を形成し;および、

R_8 および R_9 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルおよびハロゲンから各々独立して選択される)以外であり;

(8) 該三環部分が、

【化 2 2】

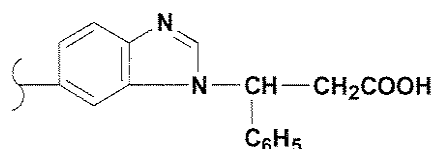


10

である場合、

a) Zは、

【化 2 3】

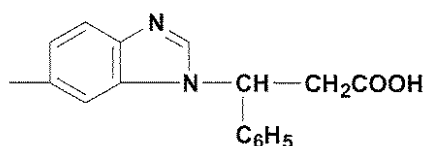


20

またはそのホモログ以外であり、

b) Zが、

【化 2 4】

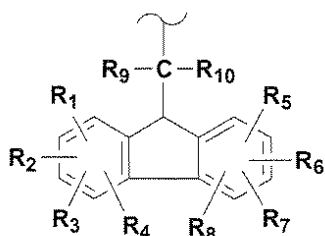


30

またはそのホモログである場合、 R_{11} はH以外であり;あるいは、

(9) 該三環部分が、

【化 2 5】

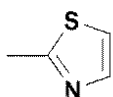


40

である場合、

a) Zは、置換または無置換の

【化 2 6】

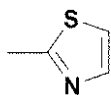


50

以外、あるいは

b) Zが置換または無置換の

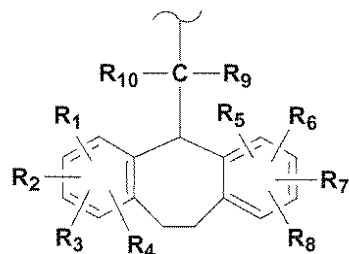
【化 2 7】



である場合、 R_9 および R_{10} の少なくとも1つはH以外、および/または、 R_{11} はH以外であり；

(10) 該三環部分が、

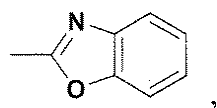
【化 2 8】



である場合、

a) Zは、

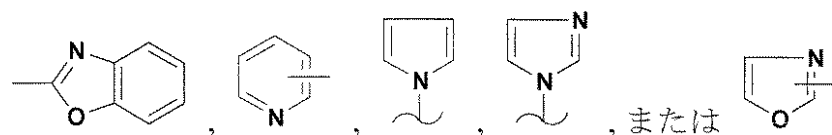
【化 2 9】



以外であり、

b) Zが、

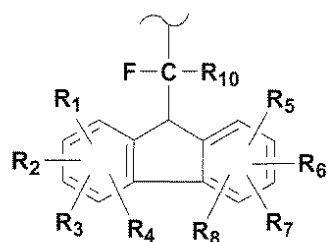
【化 3 0】



である場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_9 および R_{10} のうちの1つはH以外であり；

(11) 該三環部分が、

【化 3 1】



である場合、

a) Zはヘテロアリール以外であり、または、

b) Zがヘテロアリールである場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_{10} はH以外であり；あるいは、

10

20

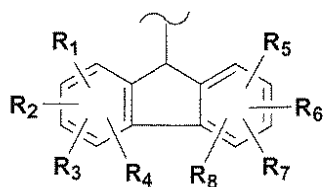
30

40

50

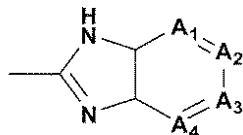
(12) 該三環部分が、

【化 3 2】



である場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、

【化 3 3】

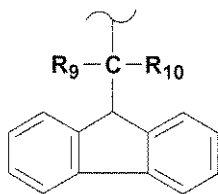


(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は、 CR_a またはNから選択され、ここで R_a はHまたは置換基である)

以外であり;あるいは、

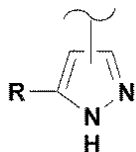
(13) 該三環部分が、

【化 3 4】



である場合、Zは、

【化 3 5】

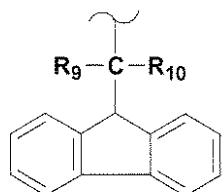


(式中、Rは、 C_1 - C_6 アルキルまたはアリールアルキルまたはそのホモログにより適宜置換された C_3 - C_6 シクロアルキルである)

以外であり;

(14) 該三環部分が、

【化 3 6】



であり、Zが該環中にN原子を有するヘテロアリールまたはヘテロサイクリルである場合、該Zヘテロアリールまたはヘテロサイクリルは $R'A$ 基で置換されず、ここで R' は適宜置換したヘテロ環またはフェニルであり、Aは $(CH_2)_{0-2}(O)_0$ または1 または $(CR^3R^4)_0$ または1 NR^5 (

10

20

30

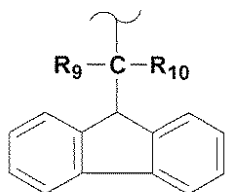
40

50

CO) ₀ または ₁ であり、ここで R^3 、 $R^4 = H$ あるいは $R^3 + R^4$ -イミノであり、および $R^5 = H$ またはアルキルであり；

(15) 該三環部分が、

【化 3 7】



10

である場合、

Zは、N、O および/またはSを有する5-7員ヘテロ環以外であり、ここでヘテロ環は、

【化 3 8】



(式中、Dは¹⁻⁴Cアルキレン、OまたはSであり、

Aは3から7炭素環または、N、O および/またはSを有する5から7員ヘテロ環であり、

20

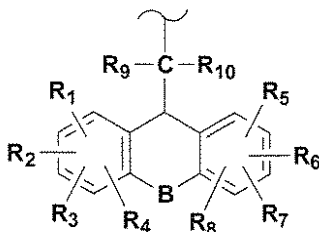
R^1 はOH、アルコキシ、または $NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 R^{10} および R^{11} はHまたはアルキルであることができる)

により置換されており、および/または、

Zは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ、トリハロメチル、CN、または NO_2 であることができる、1から3の基により適宜置換される場合もあり；あるいは、

(16) 該三環部分が、

【化 3 9】



30

(式中、BはOまたはSである)

である場合、

a) Zは適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニル以外であり、

b) あるいは、Zが適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニルである場合、

40

1) R_9 および/または R_{10} の少なくとも 1 つは H 以外であり、あるいは

2) R_{11} は H または低級アルキル以外である]。

【請求項 2】

Bがフェニル、ピリジニルまたはピラジニル環であり；

J_1 がO、S、SO、 SO_2 、結合、 CH_2 、または CH_2CH_2 であり；および、

J_2 および J_3 が各々結合である、

請求項 1 に記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

J_1 がO、S、SO、 SO_2 、または結合である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはエ

50

ナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

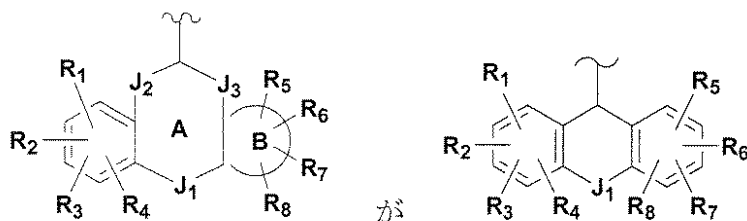
Bがアリールまたは置換アリールで置換されたピリジニル環である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

該三環部分が：

【化 4 0】

10



である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R_2 、 R_3 、および R_4 が各々水素であり；

20

R_6 、 R_7 、および R_8 が各々水素であり；

R_1 が水素、 CF_3 、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびジアルキルアミノアルコキシから選択され；および、

R_5 が水素、 CF_3 、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクロ、アリール、カルボキシアリール、アルコキシアリール、アルキルアリール、ヘテロシクロカルボニルアリール、アルコキシ(ハロ)アリール、カルボキシ(ハロ)アリール、ジアルキルアミノカルボニルアリール、アルキルアミノ、ヒドロキシル、ジアルキルアミノアルコキシ、アリールアルキルアミノ、アルコキシアリールアルキルアミノ、アルキルヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリールヘテロシクロ、アリールアルキル(アルキル)アミノ、ハロアリール、ジアルキルアミノアリール、ハロアリール、アルコキシアルコキシアルコキシル、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリール、ジアルキルアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルアミノアリール、アルキルスルフォニルアミノアリール、アリールオキシアリール、アルキルチオアリール、アミノアリール、アルキルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、およびシアノアリールから選択される、

30

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

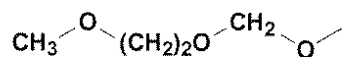
R_1 、 R_2 および R_3 がa各々水素であり；および R_4 が水素、 CF_3 、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、ヒドロキシルおよびアルコキシアルキコキシアルコキシ、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、またはそのプロドラッグエステル、あるいはその医薬的に許容される塩から選択される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項 8】

R_1 、 R_2 、および R_3 が各々水素であり、 R_4 が水素、 CF_3 、 CH_3O 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O^-$ 、 OH および、

【化 4 1】



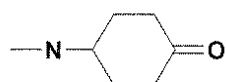
から選択される、請求項 1 から 5 および 7 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R_5 、 R_6 、および R_7 が各々水素であり、 R_8 が水素、ヒドロキシル、 CF_3 、アルコキシ、ハロゲン、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルオキシアルキルオキシ、アルキルアミノ、ヘテロシクロ、アリールアルキルアミノ、アルコキシアリールアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

10

【化 4 2】



アルコキシアリール、アリール、トリフルオロメトキシアリール、カルボキシアリール、ハロアルキル、ジアルキルアミノアリール、ナフチル、アルキルフェニル、 CF_3 アリール、アルキルカルボニルアミノアリール、ジアルキルアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルアミノアリール、アルキルスルフォニルアミノアリール、アリールアリール、アルキルスルフォニルアリール、アミノアリール、アリールアルキルオキシアリールシアノアリール、およびアルキルアリールから選択される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

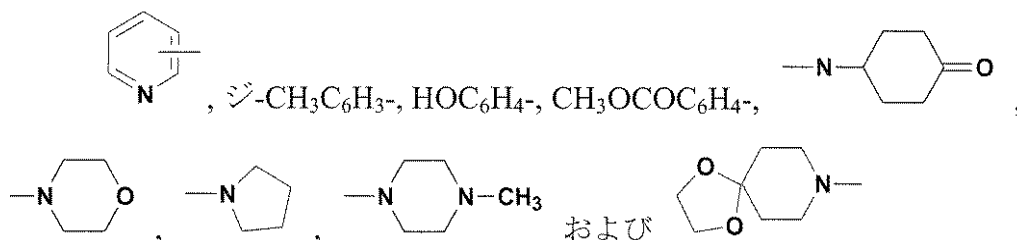
20

【請求項 10】

R_5 、 R_6 、および R_7 が各々水素であり、 R_8 が、水素、 Cl 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}-$ 、ベンジルアミノ、メトキシベンジルアミノ、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 OH 、 CF_3 、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、ジメチルアミノ、メトキシフェニル、フェニル、 $\text{CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CO}_2\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $s-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $s-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $n-\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $t-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NHC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 C_6H_5- 、 ClC_6H_4 、 $-\text{ジCH}_3$ アミノ、ナフチル、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、

30

【化 4 3】

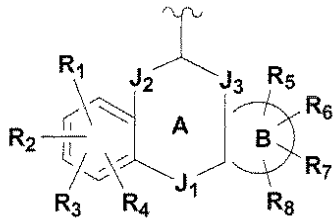


40

から選択される、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

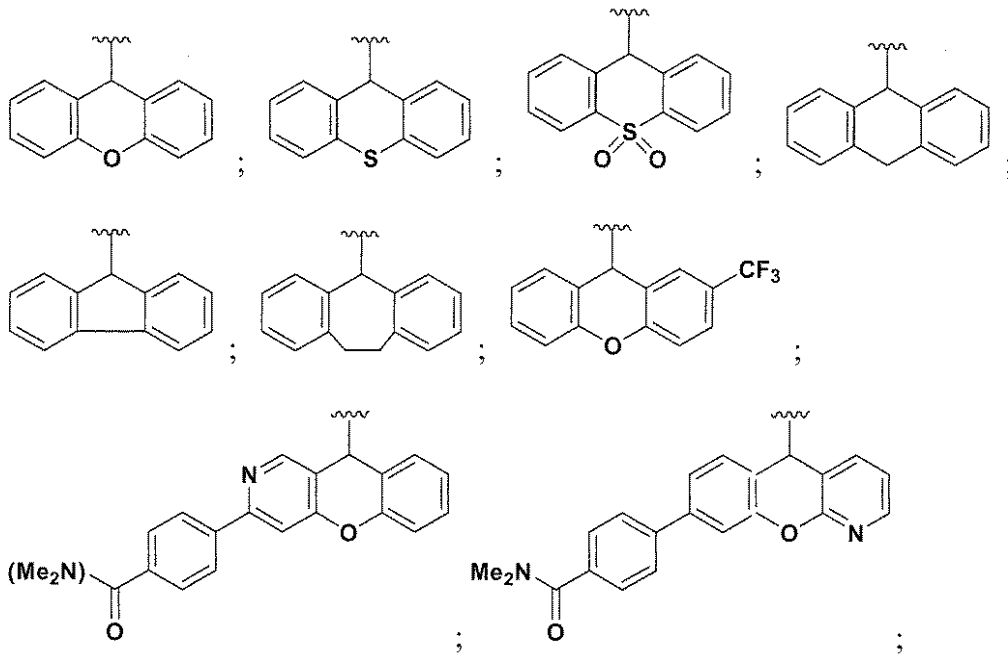
【化 4 4】



が、

【化 4 5】

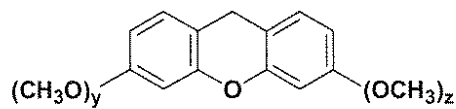
10



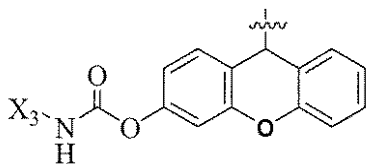
20

30

【化 4 6】

(式中、 z は0または1、 y は0または1である)

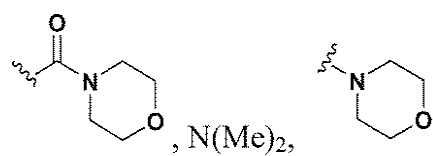
【化 4 7】



40

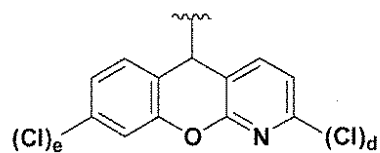
[式中、 X_3 はベンジル、 $(CH_2)_3CH_3$ 、エチル、 CH_2 (2-フリル)、シクロヘキシル、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_2$ (フェニル)、 CH_2 (2-チエニル)、 CH_2 (4-フルオロフェニル)、tert-ブチル、 $CH(C H_3)$ エチル、 $(CH_2)_2$ (4-メトキシフェニル)、4-メトキシフェニル、または CH_2 (シクロヘキシル)である] ；

【化 5 1】



またはC(O)CH₃である) ;

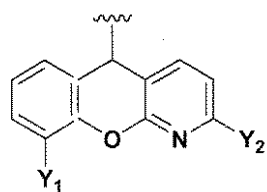
【化 5 2】



10

(式中、dは0または1であり、eは0または1である) ;

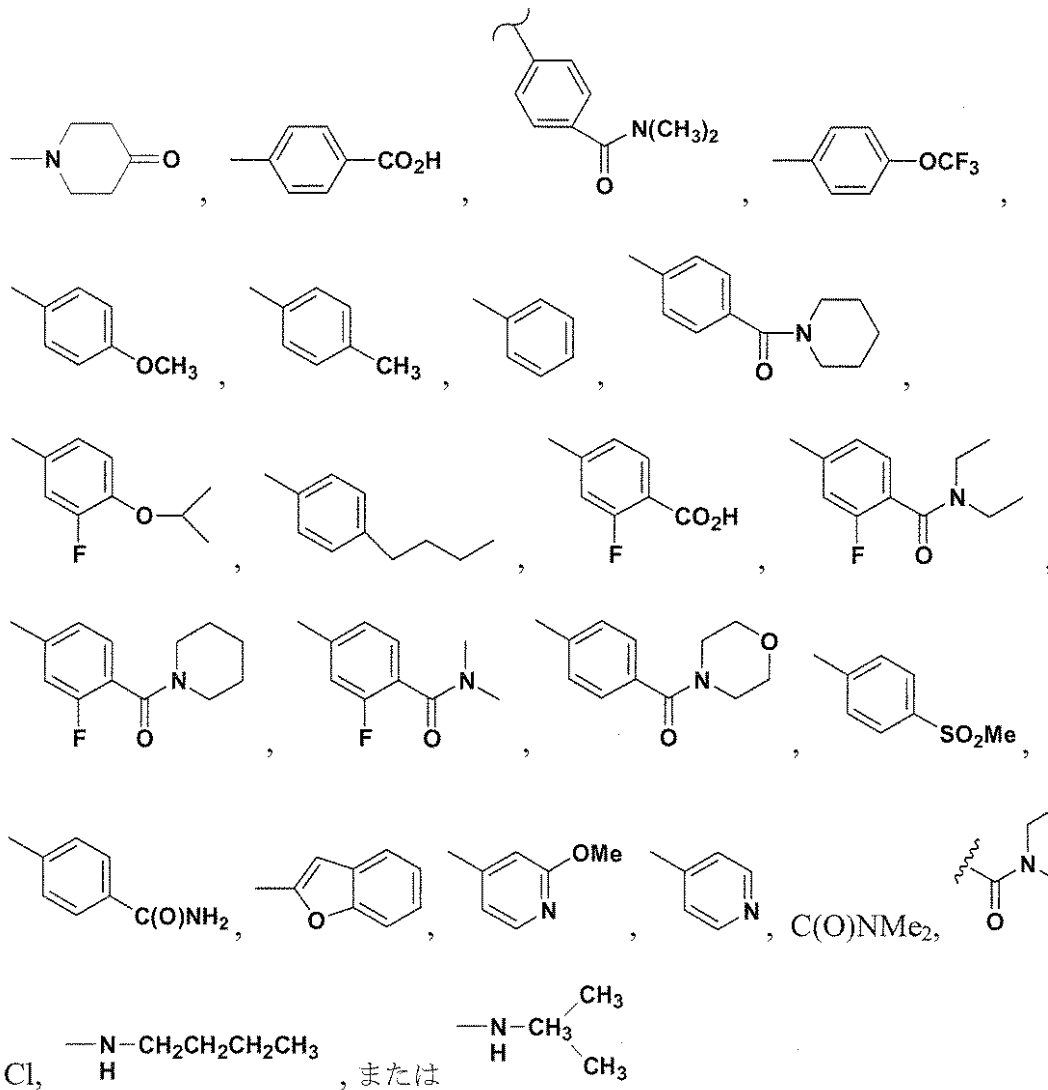
【化 5 3】



20

(式中、Y₁は水素またはハロゲンであり; Y₂は - OCH₃ - N(CH₃)₂、

【化 5 4】



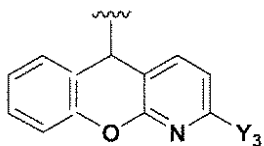
10

20

30

である) ;

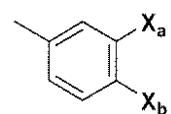
【化 5 5】



;

[式中、Y₃ は、

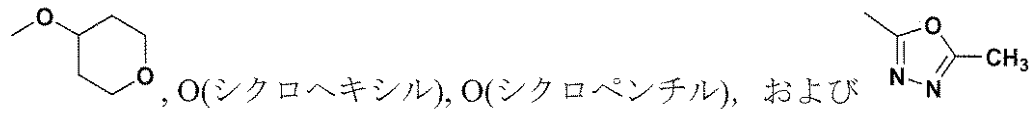
【化 5 6】



であり、X_aは水素またはフルオロであり、X_bはシクロヘキシル、-O(イソプロピル)、ヒドロキシル、水素、-S(エチル)、SO₂(エチル)、SO₂(イソプロピル)、C(O)CH₃、-O(n-プロピル)、CH₂CO₂H、SO₂N(CH₃)₂、SO₂(N-モルホリニル)、C(OH)Me₂、SO₂NHCH₂CH₃、SO₂NH(シクロプロピル)、SO₂NH(イソプロピル)、CH₂CO₂CH₃、CH(OH)CH₃、CH(OH)(イソプロピル)、S(O)CH₃、

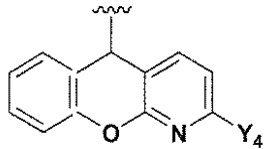
40

【化 5 7】



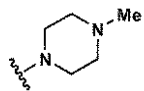
から選択される] ;

【化 5 8】



[式中、 Y_4 は NR_aR_b 、 NEt_2 、ピペリジン、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、ピロリジン、 $NHMe$ 、 $NMe(n-Pr)$ 、 $NMe(Bn)$ 、

【化 5 9】

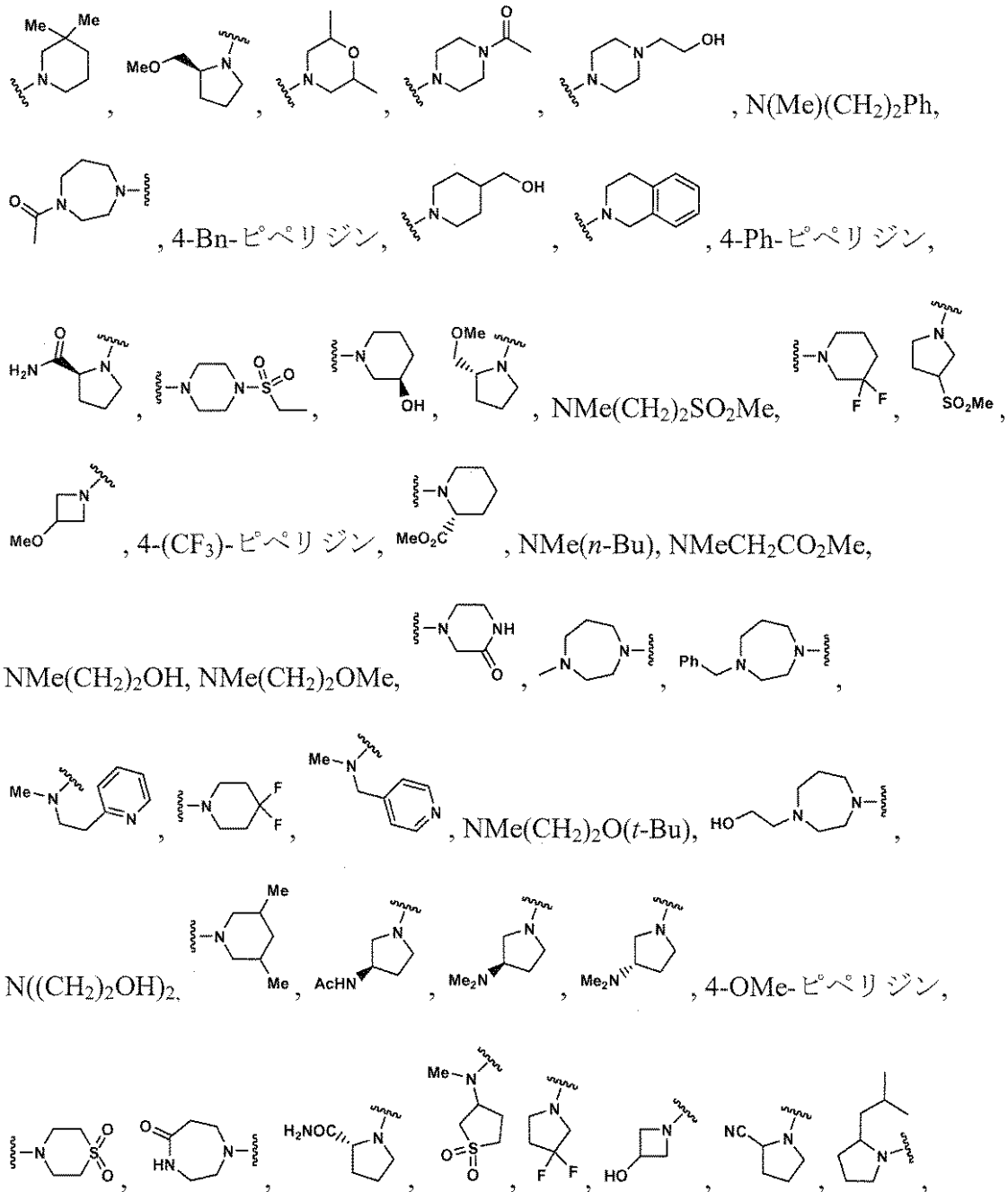


モルホリン、 $NMe(i-Pr)$ 、 NEt_2 、 NMe_2 、ピペリジン、 NEt_2 、 NEt_2 、ピペリジン、ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CN$ 、4-Me-、ピペリジン、4-OH-ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ 、

10

20

【化 60】

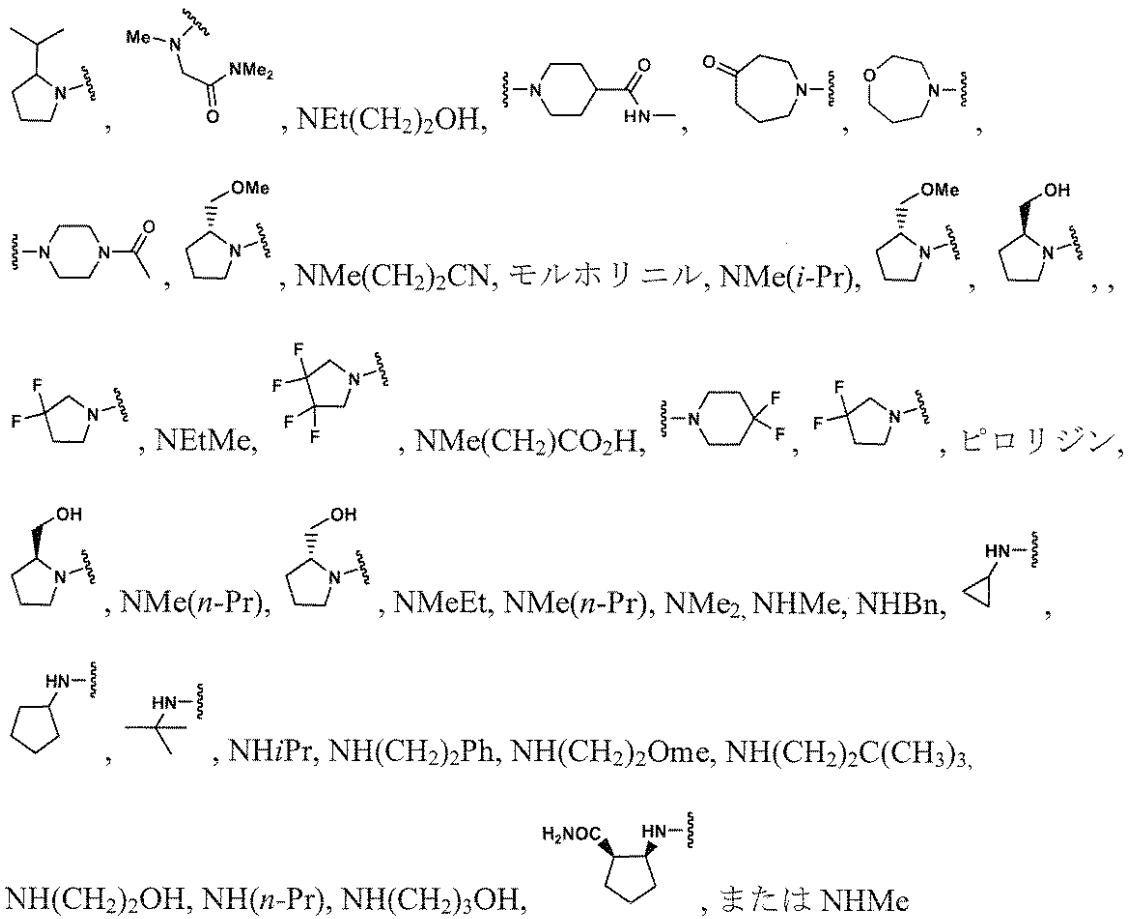


10

20

30

【化 6 1】

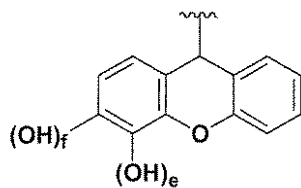


10

20

である] ;

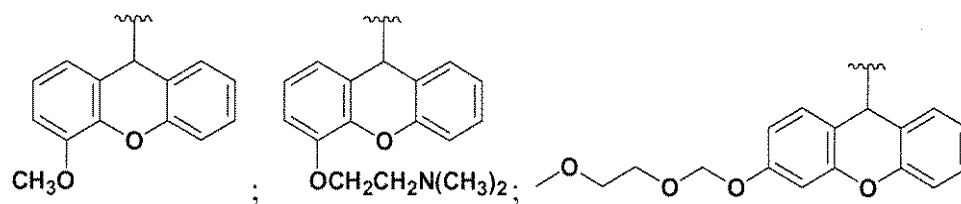
【化 6 2】



30

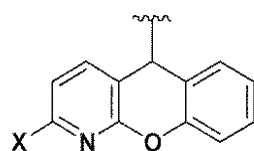
(式中、eは0または1であり、fは0または1であり、但し、eおよびfのうち1つだけが1であり得る) ;

【化 6 3】



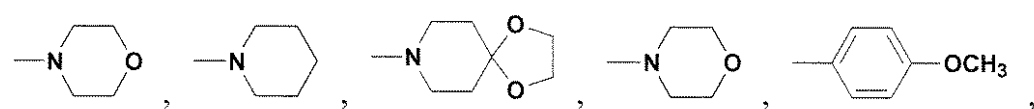
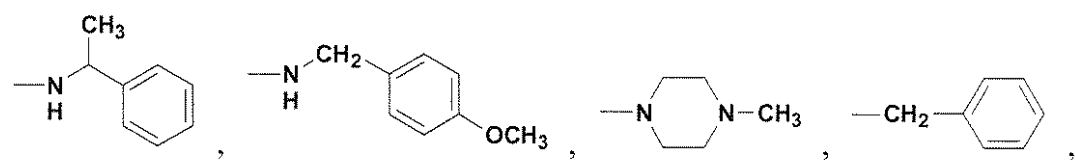
40

【化 6 4】

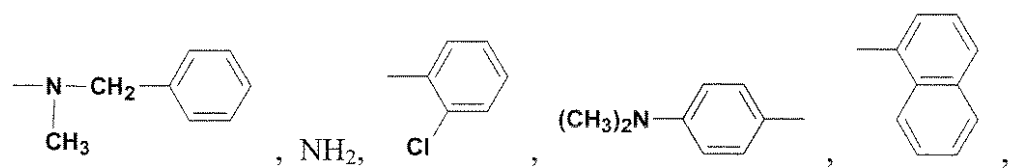
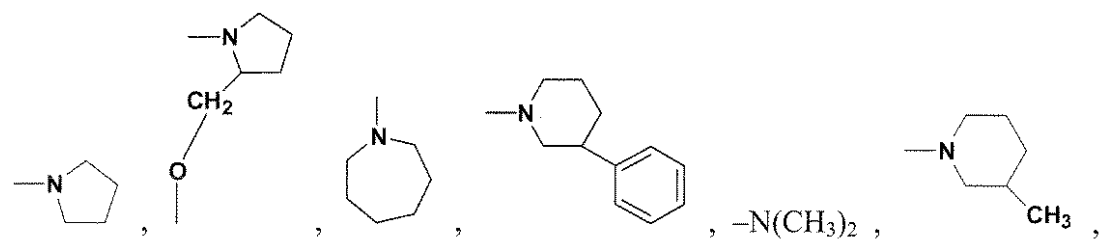


50

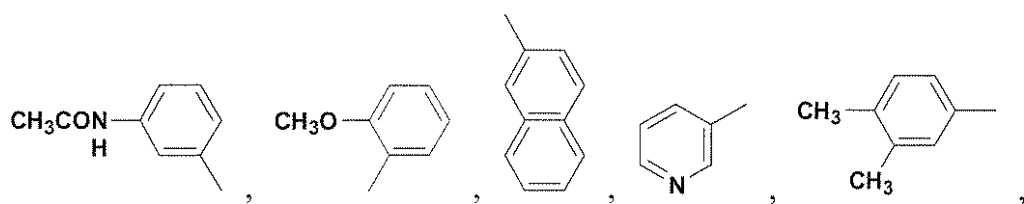
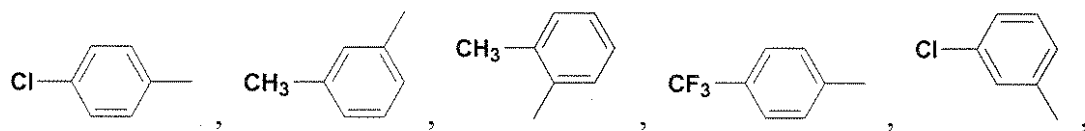
(式中、Xは、
【化65】



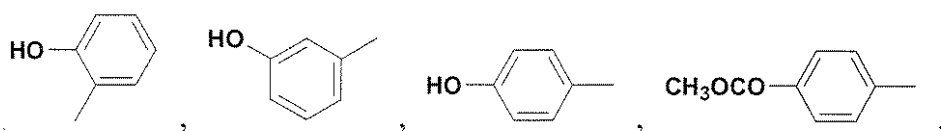
10



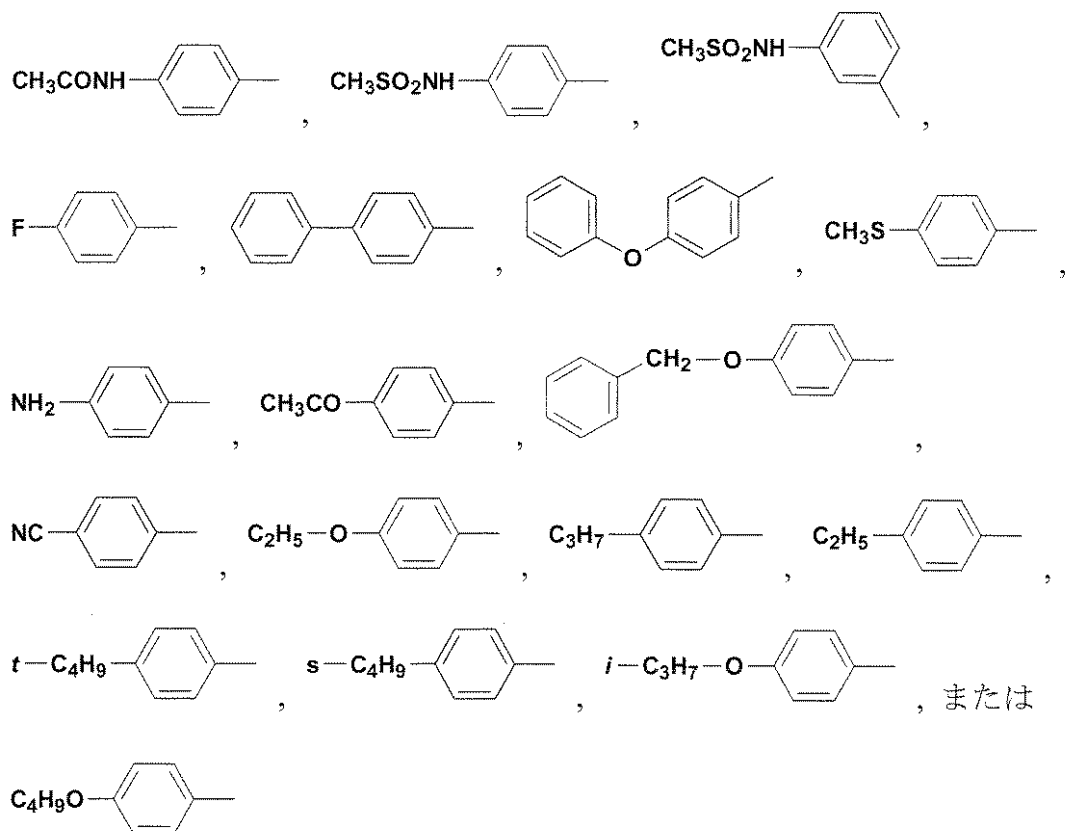
20



30



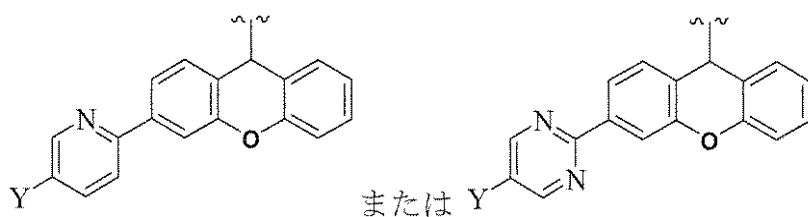
【化 6 6】



10

20

である) および、
【化 6 7】



30

[式中、Yは C_{1-6} アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 COOH 、または OC_{1-6} アルキルである]
;

である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R_9 および R_{10} が、水素、アルキル、および置換アルキルから各々独立して選択されるか;
あるいは結合する原子とともに、 R_9 が R_{10} と一緒になって C_{3-6} シクロアルキルを形成し;
および、

40

R_{11} が水素である、

請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R_9 および R_{10} が、水素、メチル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルから各々独立して選択される、請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

50

Zが、5から6員ヘテロアリール基またはヘテロシクロ基であり、各基は同一または異なる、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR^c 、 NR^aR^b 、 $C(=O)R^a$ 、 CO_2R^a 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $-O-C(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)OR^b$ 、 $NR_aC(=S)OR^b$ 、 $S(O)pR^c$ 、 $NR^aSO_2R^c$ 、 $SO_2NR^aR^b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択される、1、2または3の基で置換されており；

R^aおよびR^bは同一または異なって、各々、(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか;または(ii)可能なら結合する原子とともにR^aがR^bと一緒になってヘテロアリール環またはヘテロシクロ環を形成し;および、

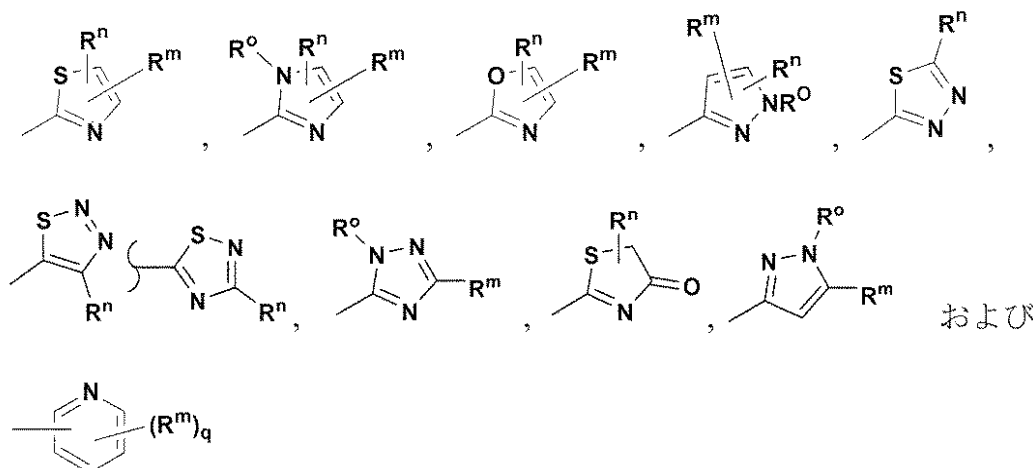
各々のR^cが、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択される、

請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

Zが:

【化 6 8】



から選択され:

R^m および R^n が、同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-\text{COR}_1^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_1^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、置換アルキル、アリール-NHC(O)-アリール、アリール、アリールアルキル、 CH_2OH 、 $-\text{SR}_1^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_1^c$ 、 $\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 CH_2F 、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、および、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子を有する5から7員ヘテロアリールから独立して選択され；

R⁰が水素またはC₁₋₆アルキルであり:

R_1^a および R_1^b が、同一または異なって、各々、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択されるが、但し、 R_1^a および R_1^b は両方ともがアルコキシ、アミノ、または置換アミノではなく；

あるいはR₁^aおよびR₁^bが、可能なら結合している窒素と一緒にあって、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する、5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し；

R₁[°]がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択され;および、

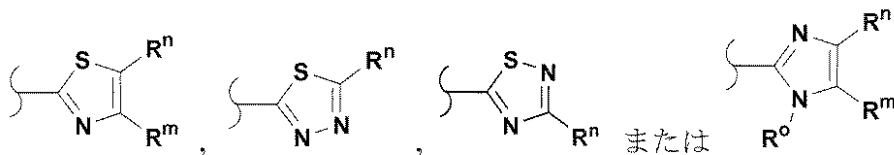
qが1または2である、

請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

Zが、

【化 6 9】



10

であり；

R^m および R^n が同一または異なって、各々が、水素、 $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$ 、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 CH_2OH 、 $-SR_1^a$ 、 $N(R_1^a)(R_1^b)$ 、 CH_2F 、シアノ、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択され；

R^o が水素または C_{1-6} アルキルであり；および、

R_1^a および R_1^b が同一または異なって、各々が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択される、

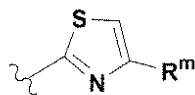
請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項 1 7】

Zが、

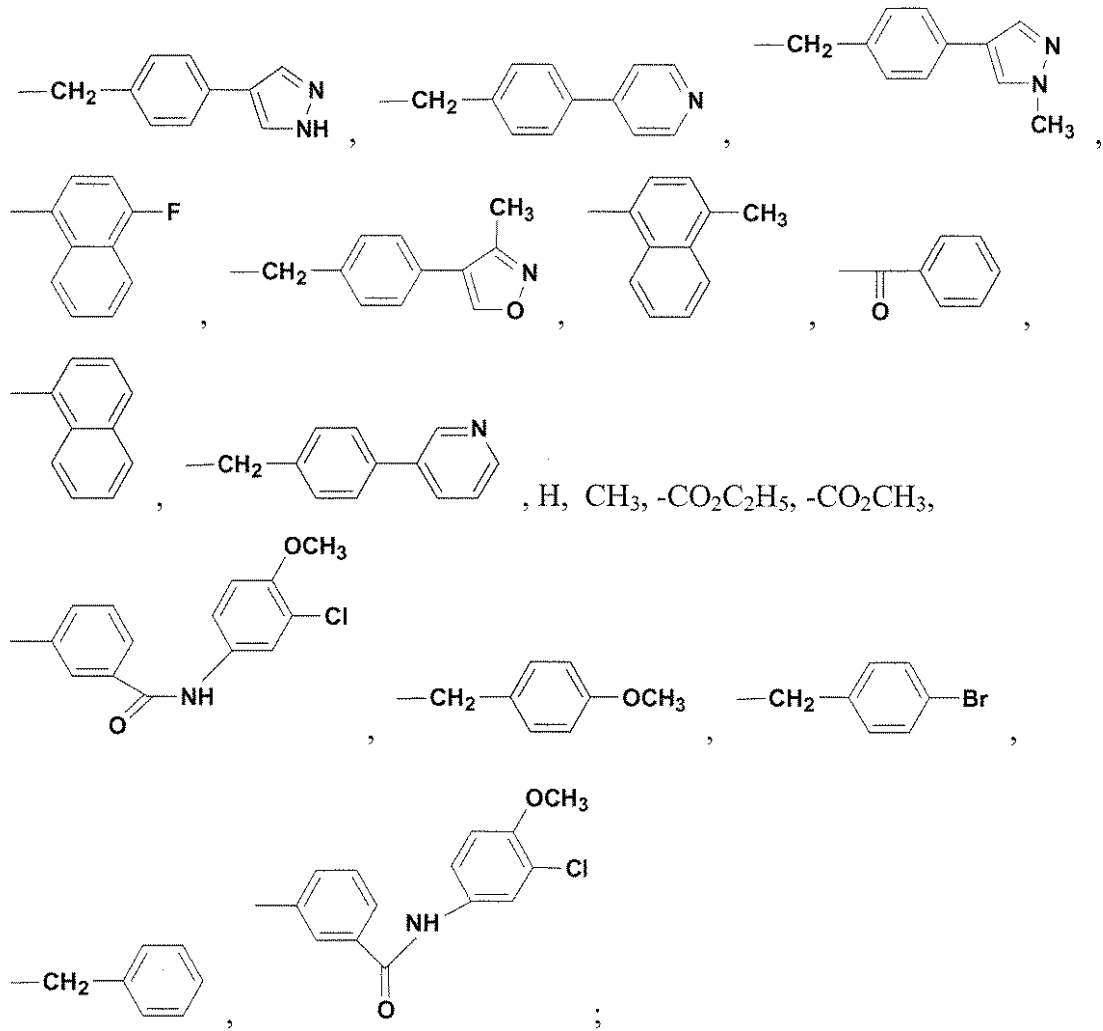
【化 7 0】



[式中、 R^m は、

30

【化 7 1】



10

20

30

であり；

RⁿはS(CH₃)、S(O)(CH₃)、S(O)₂CH₃、およびCH₃である]であり；

Zが、

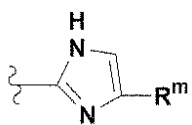
【化 7 2】

(式中、RⁿはCH₃、R^mはCH₃である)であり；

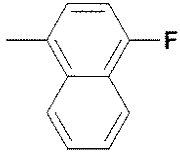
Zが、

40

【化 7 3】

(式中、R^mは、

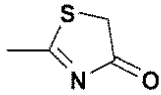
【化 7 4】



またはHである)であり;

Zが、

【化 7 5】

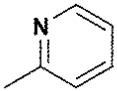


10

であり;

Zが、

【化 7 6】

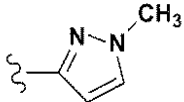


20

であり;

Zが、

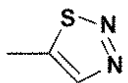
【化 7 7】



であり;

Zが、

【化 7 8】

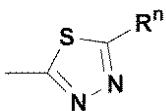


30

であり;

Zが、

【化 7 9】

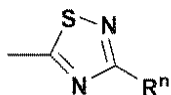


40

[式中、 R^n は CH_3 、H、 CF_3 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHEt$ 、 CH_2OH 、S(メチル)、N(メチル) $_2$ 、 CH_2F 、シアノ、エチル、またはシクロプロピルである] であり;あるいは、

Zが、

【化 8 0】

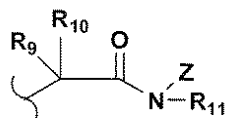


(式中、 R^n は CH_3 またはHである)である、
請求項 1 から 15 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

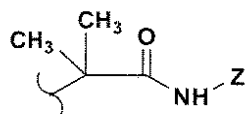
10

【化 8 1】



が、

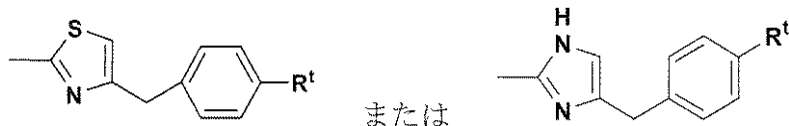
【化 8 2】



20

(式中、Zは、

【化 8 3】



30

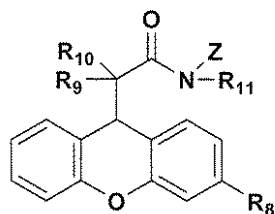
であり、ここで、 R^t はHまたはアルキルである)

請求項 1 から 15 のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 19】

構造:

【化 8 4】



40

[式中、

R_8 はヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-NHC(O)NR_{14}R_{15}$ 、または $-NHC(O)R_{15}$ であり;

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{14}$

50

$_4\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{S})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{17}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか;あるいは、(ii)結合している原子とともに、 R_9 および R_{10} が一緒になって、カルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し;

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され;および、

Zは、炭素原子を介してN原子に結合しているヘテロアリール環である]

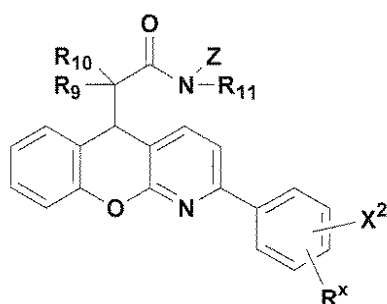
を有する請求項1から3、5から10、および14から18のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項20】

構造:

【化85】



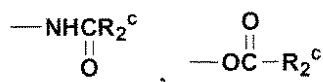
20

[式中、

X^2 はハロゲン、アルコキシ、H、またはアルキルであり;

R^X はH、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2^a\text{R}_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 COOH 、 CF_3 、

【化86】



30

$-\text{NHSO}_2\text{R}_2^c$ 、アリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノであり;

R_2^a および R_2^b は同一または異なって、各々、水素、アルキル、置換アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択されるか;

あるいは、 R_2^a および R_2^b は、可能なら結合している窒素と一緒に、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し;

40

R_2^c は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから独立して選択され;

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{S})\text{OR}_{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{17}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{17}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか;あるいは(ii)結合している原子とともに、 R_9 および R_{10} が一緒になって、カルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を

50

形成し;および、

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択される]

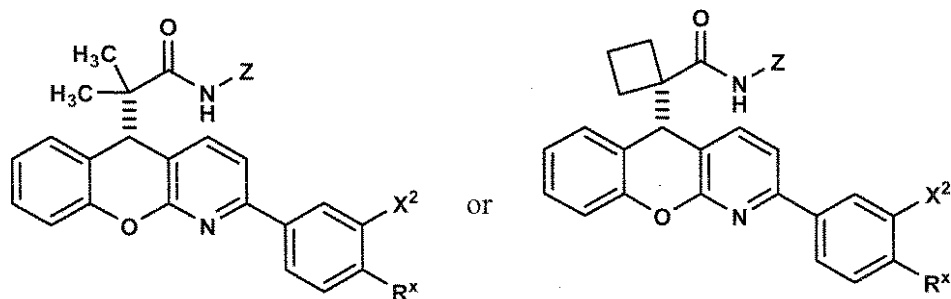
を有する請求項1から4、6から10、および14から19のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項21】

構造:

【化87】

10



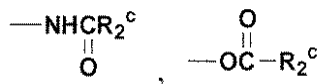
20

[式中、

X^2 はH、ハロゲン、またはアルキルであり;

R^x はH、 $C(O)NR_2^a R_2^b$ 、 OR_2^a 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、

【化88】



- $NHSO_2R_2^c$ 、アリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノであり;

R_2^a は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され;

30

R_2^b は、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択されるか;

あるいは、 R_2^a および R_2^b は結合している窒素と一緒に、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し;および、

R_2^c は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択される]

40

を有する請求項1から4、6から10、および14から20のいずれかに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項22】

N-[4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)アセトアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)アセトアミド、

N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)アセ

50

トアミド、

N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)アセトアミド、
2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(9H-チオキサン
テン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-チオキサンテン-9-イル)
プロパンアミド、

2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-チオキサンテ
ン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-2-(9H-チオキサン
テン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-2-(9H-チオキサンテン-9-イル)プロパンアミド、

2-(10,10-ジオキシド-9H-チオキサンテン-9-イル)-N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3
-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-(10,10-ジオキシド-9H-チオキサンテン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-
チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(10,10-ジオキシド-9H-チオキサンテン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチ
ル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(10,10-ジオキシド-9H-チオキサンテン-9-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル
プロパンアミド、

2-(9,10-ジヒドロ-9-アントラセニル)-2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2
-イル]プロパンアミド、

2-(9,10-ジヒドロ-9-アントラセニル)-2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チア
ゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(9,10-ジヒドロ-9-アントラセニル)-N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-
2-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-(9H-フルオレン-9-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(9H-フルオレン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロ
パンアミド、

2-(9H-フルオレン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-
イル]プロパンアミド、

2-(9H-フルオレン-9-イル)-N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2
-メチルプロパンアミド、

2-(2-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパン
アミド、

2-{{2-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アンヌレン-5-イル)-2-メチルプロパノイ
ル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル、

2-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アンヌレン-5-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(4-ピ
リジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アンヌレン-5-イル)-2-メチル-N-[4-(4-メチ
ル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アンヌレン-5-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾ
ール-2-イルプロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-チオキサンテン-9-イ
ル)アセトアミド、

N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-チオキサンテン-9-イル)
アセトアミド、

N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-チオキサンテン-9-イル)アセトア
ミド、

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-{{2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパ
ノイル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-メトキシベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-プロモベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-(4-ベンジル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-{[2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパノイル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-イル)ベンズアミド、

2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-9H-キサンテン-9-イル]プロパンアミド、

2-メチル-N-{4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

2-メチル-N-{4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-{4-[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-(4-ベンゾイル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)プロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド、

2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(4-メチル-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

N-(4-ベンジル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド、

2-{[2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパノイル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル、

N-[4-(4-メトキシベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド、

N-[4-(4-プロモベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド、

2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(3-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-[(9R)-3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

10

20

30

40

50

2-[(9S)-3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

N-1H-イミダゾール-2-イル-2-[(9S)-3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-[(9S)-3-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,2,4-チアジアゾール-5-イルプロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-{[2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパノイル]アミノ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-(5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-[4-(1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

N-[4-(4-メトキシベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(2-メトキシ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(2-メトキシ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパンアミド、

2-(2-メトキシ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-(4-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

N-[4-(4-フルオロ-1-ナフチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(4-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド、

2-(4-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-{4-[4-(4-ピリジニル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド、

2-(4-メトキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-9H-キサンテン-9-イル}-N-[4-(4-メトキシベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド、

N-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-[(9S)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチルプロパンアミド、

10

20

30

40

50

2-[(9S)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-[(9S)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-[(9S)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(9S)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

N-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-[(9R)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチルプロパンアミド、

2-[(9R)-3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド、

9H-キサンテン-9-アセトアミド,3-ヒドロキシ- , -ジメチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-, (9R)-、

9H-キサンテン-9-アセトアミド,3-ヒドロキシ- , -ジメチル-N-2-チアゾリル-, (9R)-、

9H-キサンテン-9-アセトアミド,3-ヒドロキシ- , -ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-, (9R)-、

4-チアゾールカルボン酸,2-[[2-(3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-1-オキソプロピル]アミノ]-,エチルエステル、

4-チアゾールカルボン酸,2-[[2-[3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-9H-キサンテン-9-イル]-2-メチル-1-オキソプロピル]アミノ]-,エチルエステル、

9H-キサンテン-9-アセトアミド,3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]- , -ジメチル-N-2-チアゾリル-,

4-チアゾールカルボン酸,2-[[2-(3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-1-オキソプロピル]アミノ]-,メチルエステル、

2-(3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-イル)-2-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(メチルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-{2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(4-モルホリニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(1-ピロリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[2-(ベンジルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5R)-2-(1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5R)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-{(5R)-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5R)-2-(1-ピロリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

10

20

30

40

50

2-メチル-2-[(5S)-2-(1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(1-ピロリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-[(2S)-2-(メトキシメチル)-1-ピロリジニル]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-[(2R)-2-(メトキシメチル)-1-ピロリジニル]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-(1-アゼパニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(3-フェニル-1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5S)-2-(ジメチルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(3-メチル-1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[2-(4-モルホリニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[2-(ブチルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(2-[ベンジル(メチル)アミノ]-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[2-(イソプロピルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(2-アミノ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-(2-アミノ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[2-(ジメチルアミノ)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5R)-2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-[(5R)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

2-メチル-2-[(5S)-2-(4-メチルフェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、

10

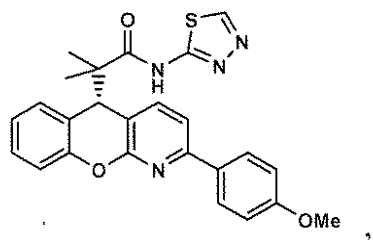
20

30

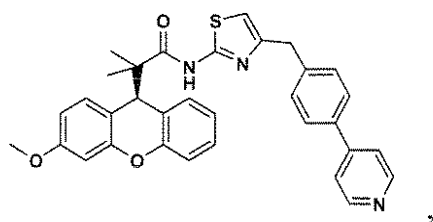
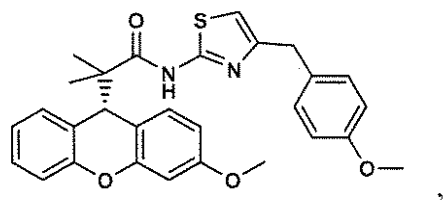
40

50

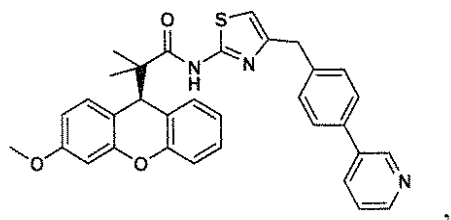
2-メチル-2-[(5S)-2-フェニル-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド、
【化 8 9】



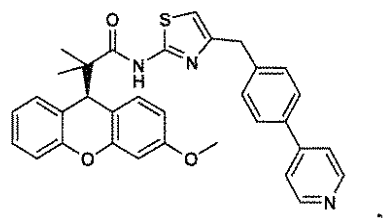
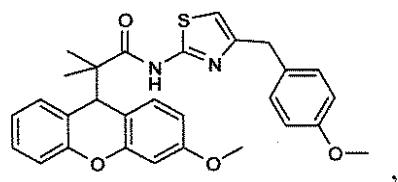
10



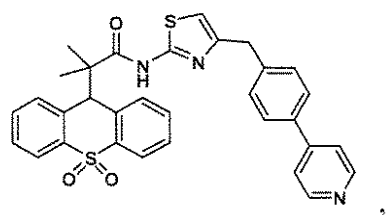
20



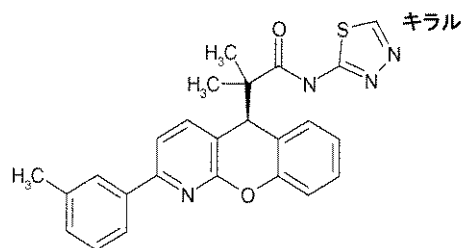
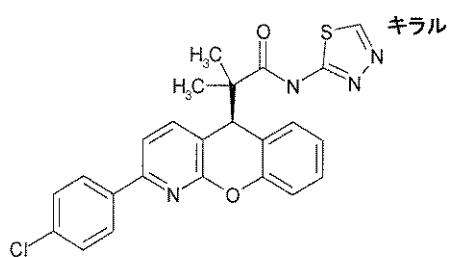
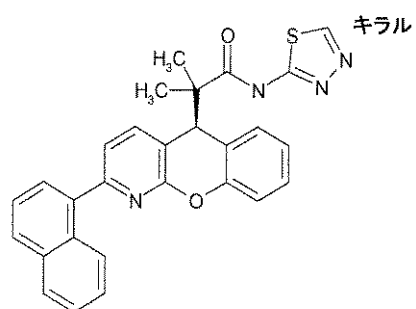
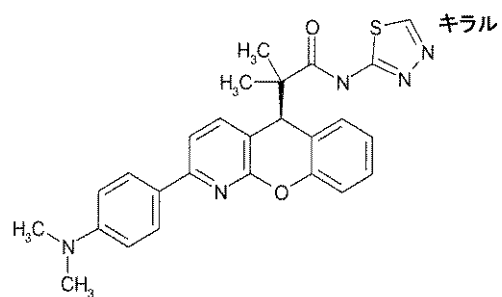
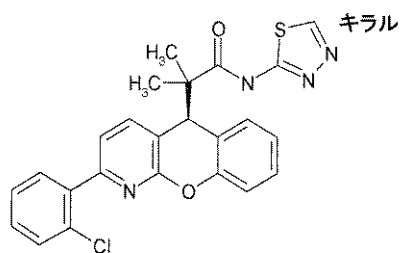
30



40



【化 9 0】



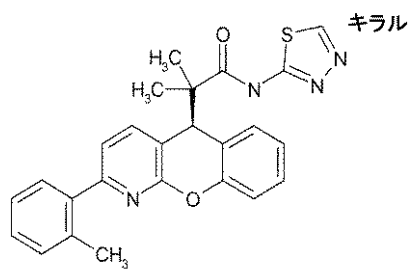
10

20

30

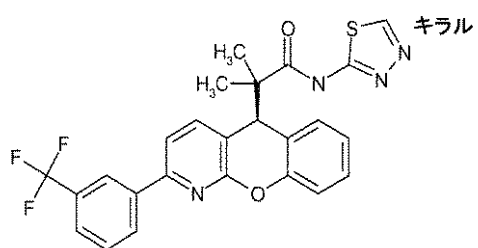
40

【化 9 1】



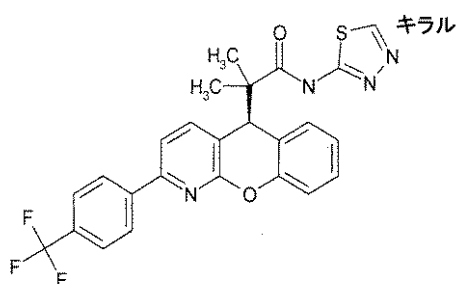
,

10



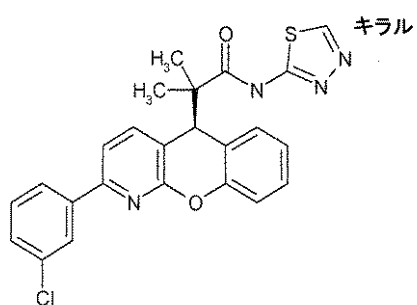
,

20



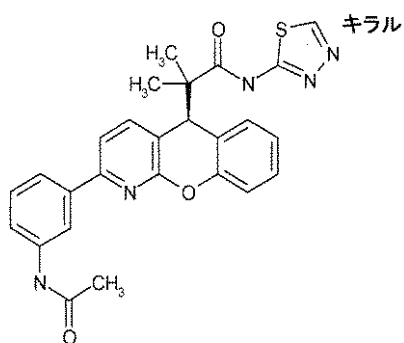
,

30



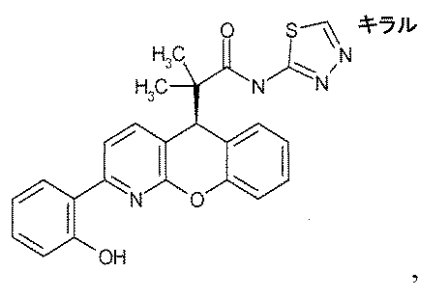
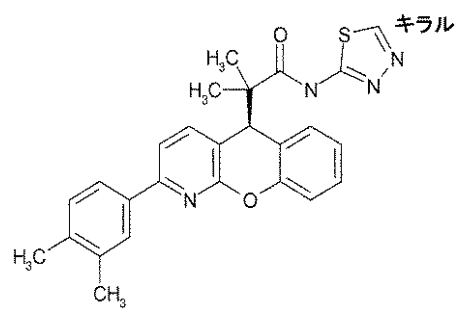
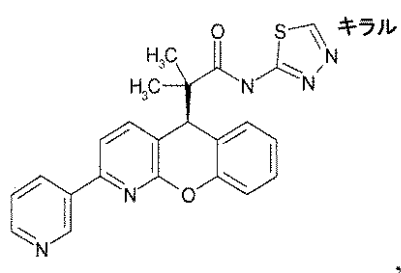
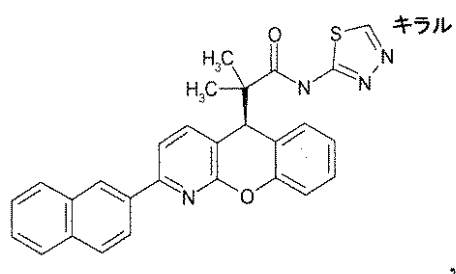
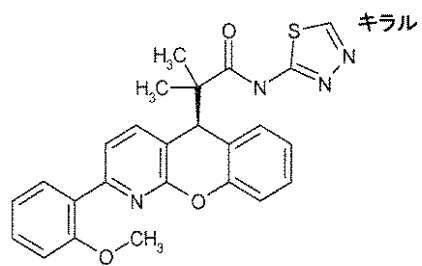
,

40



,

【化 9 2】



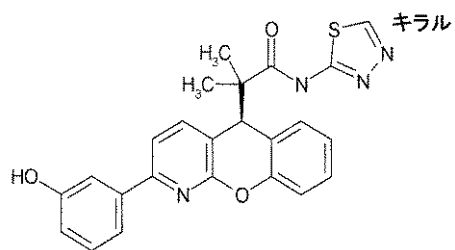
10

20

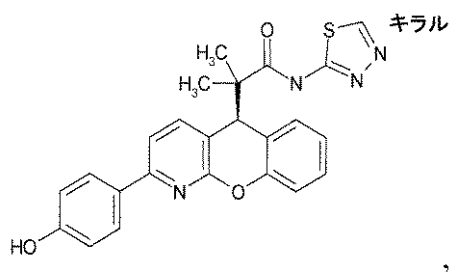
30

40

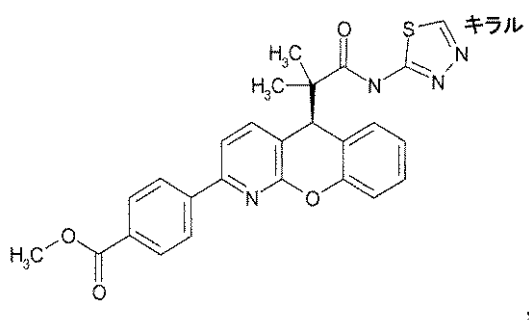
【化 9 3】



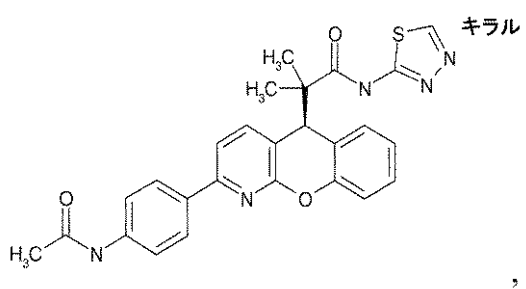
10



20

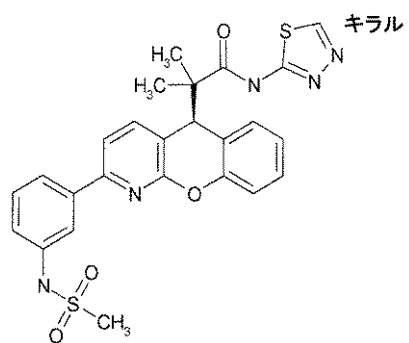


30

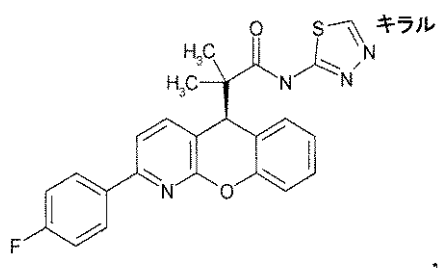


40

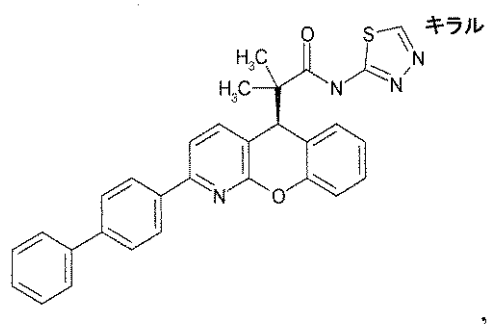
【化 9 4】



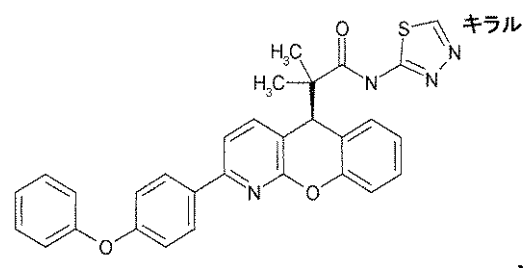
10



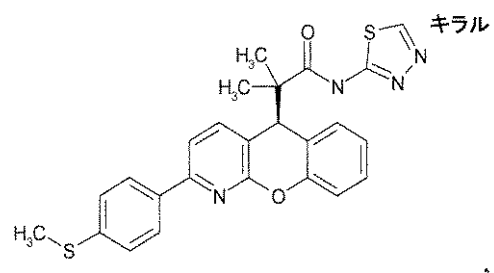
20



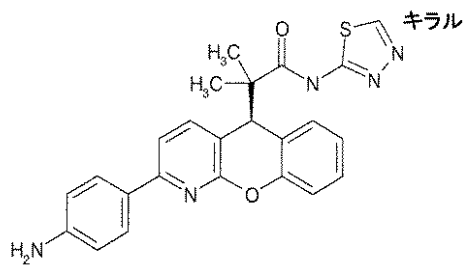
30



40

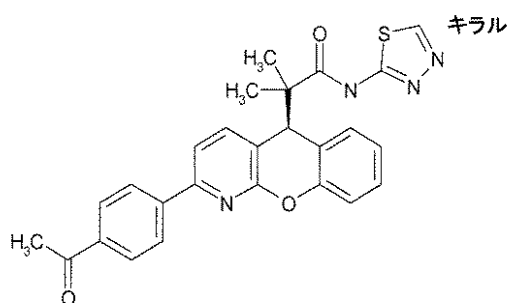


【化 9 5】



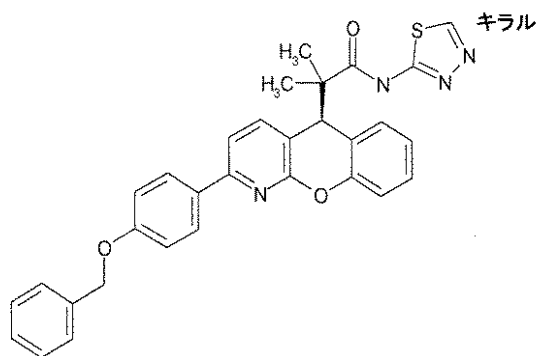
,

10



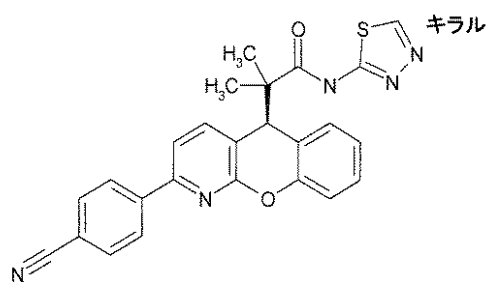
,

20



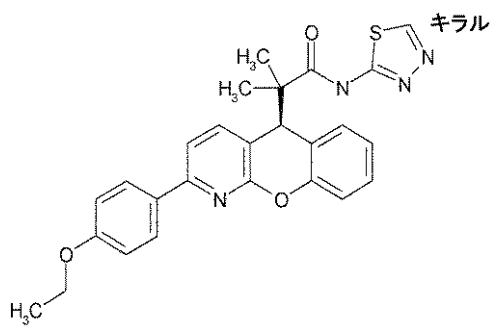
,

30

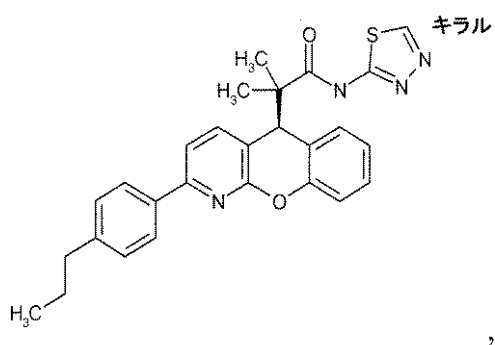


,

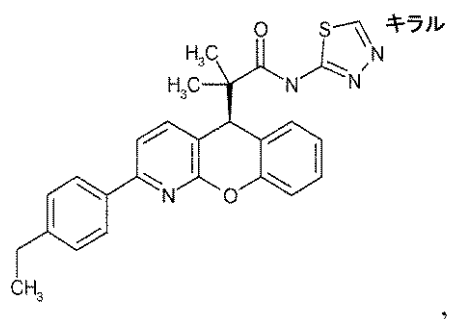
【化 9 6】



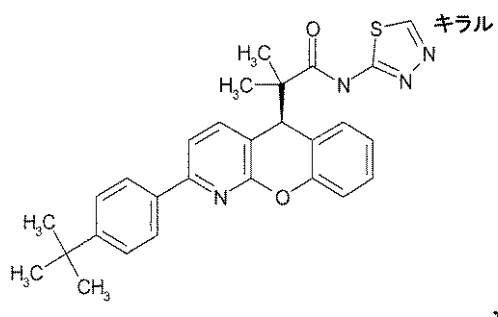
10



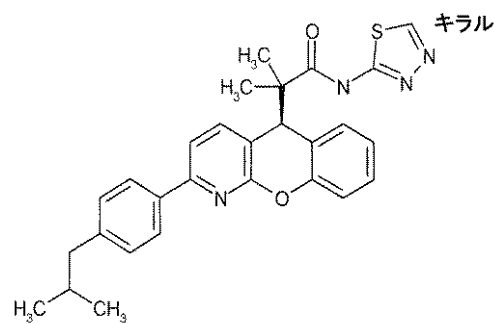
20



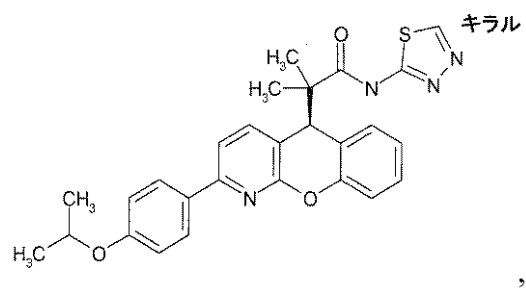
30



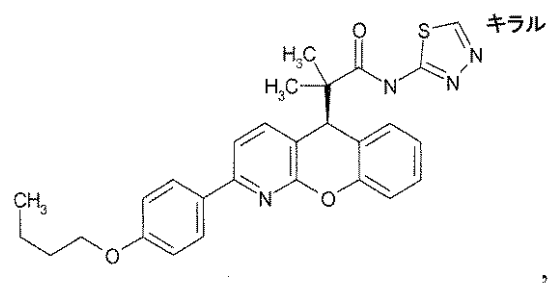
【化 9 7】



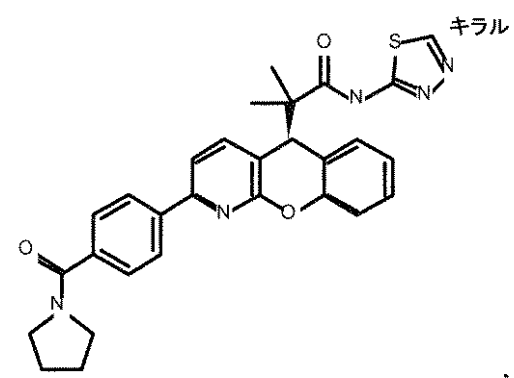
10



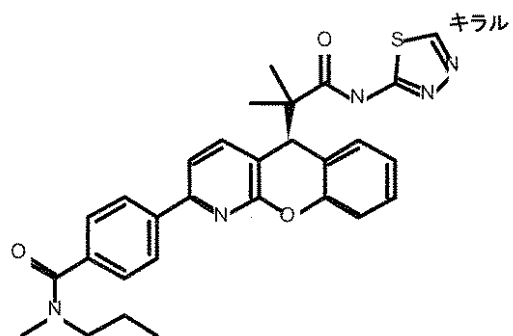
20



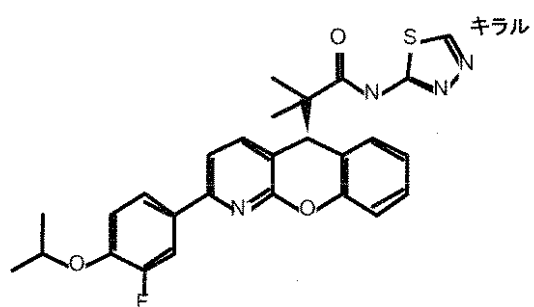
30



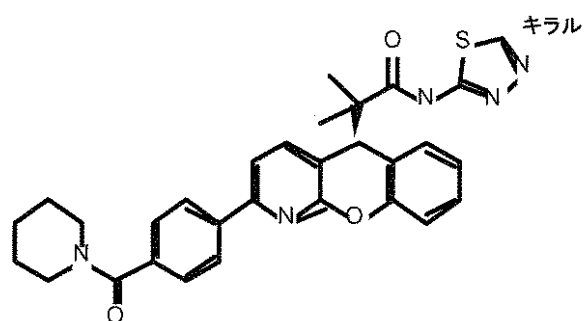
【化 9 8】



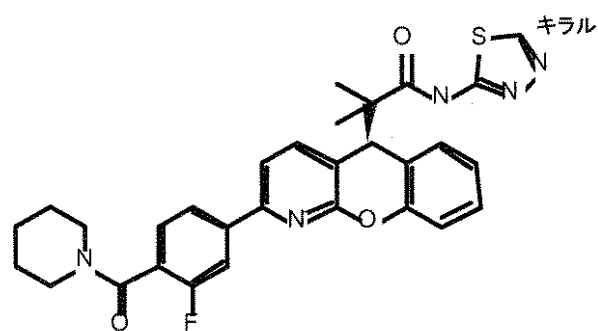
10



20

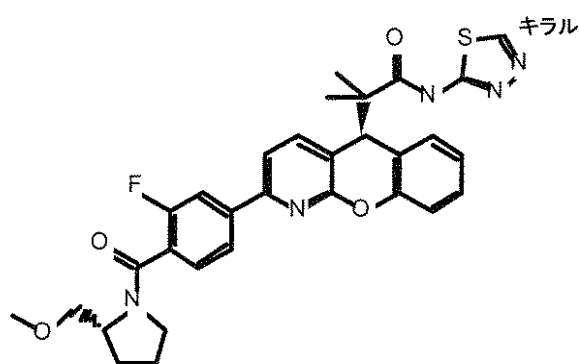
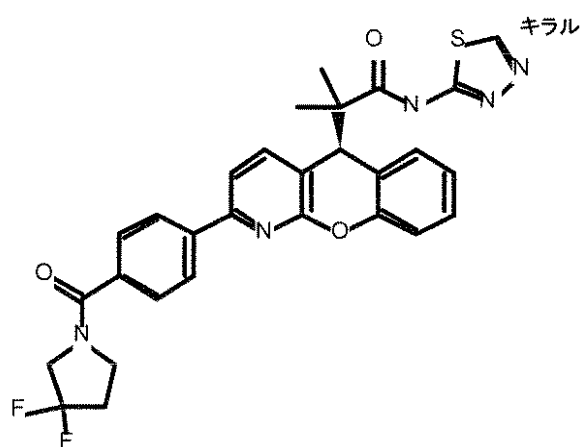
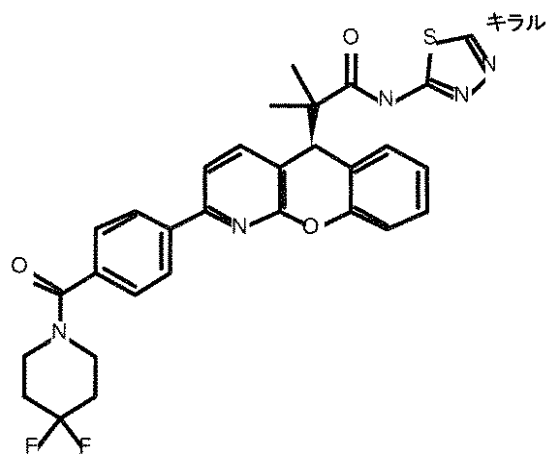


30



40

【化 9 9】



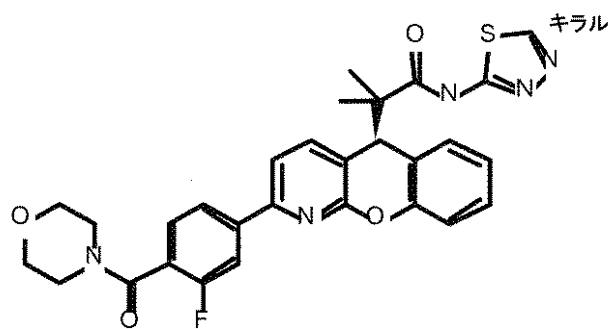
10

20

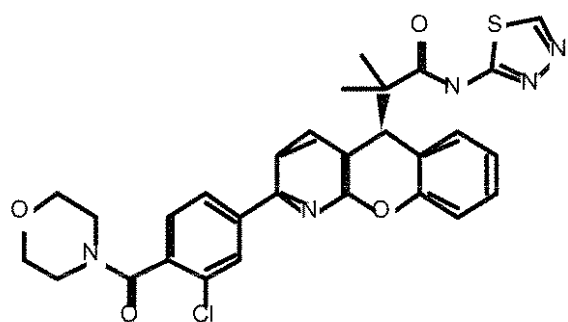
30

40

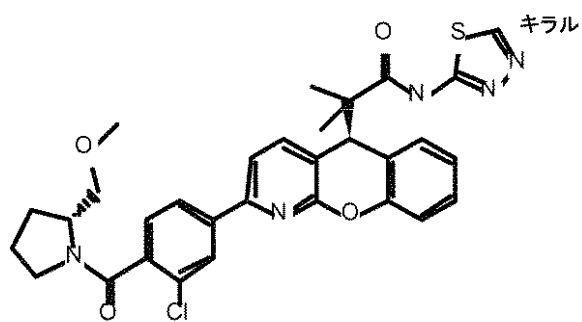
【化 1 0 0】



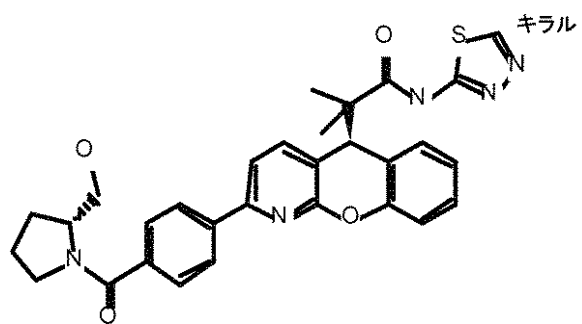
10



20

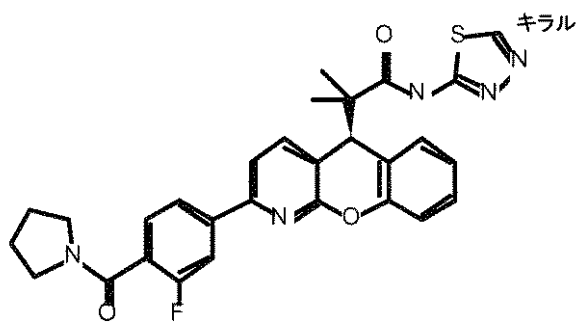


30

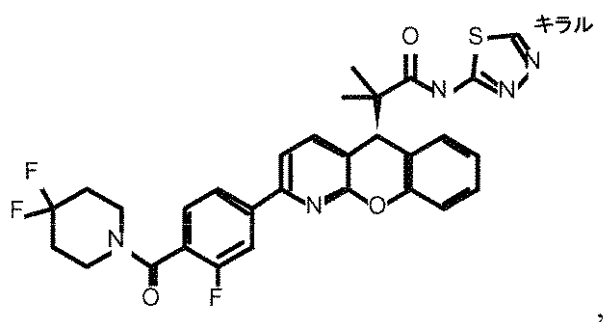


40

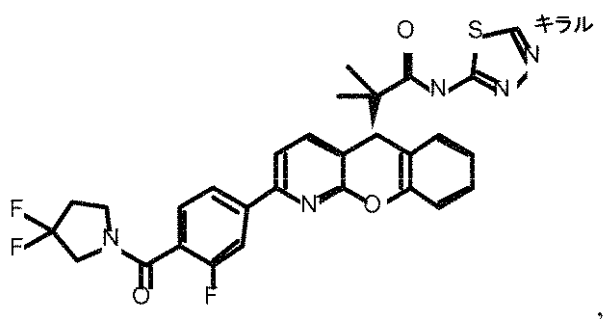
【化 1 0 1】



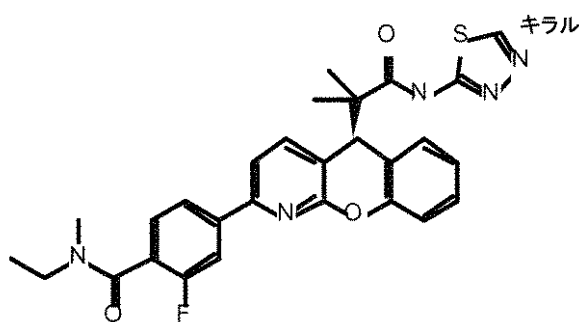
10



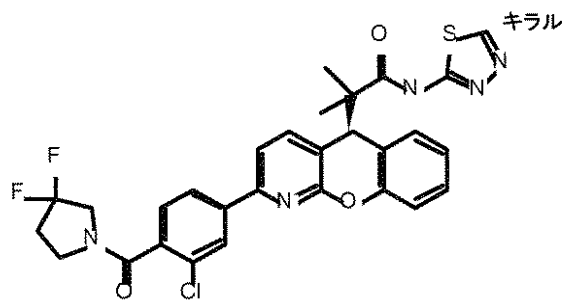
20



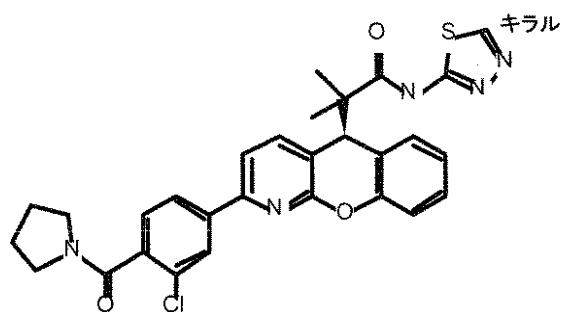
30



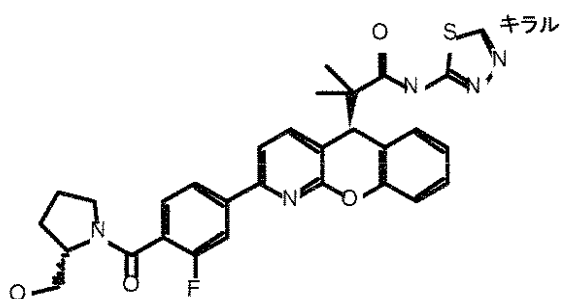
【化 1 0 2】



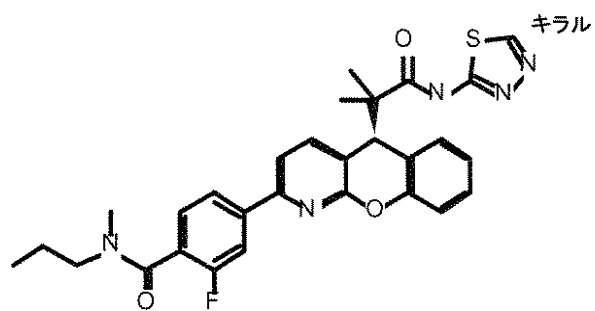
10



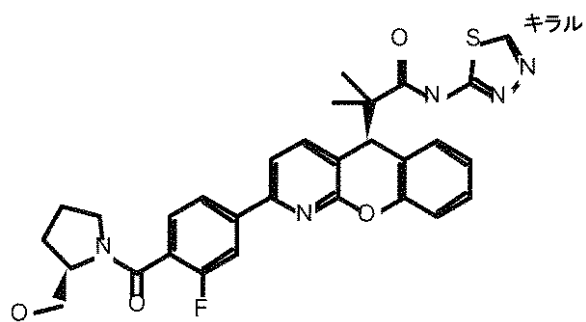
20



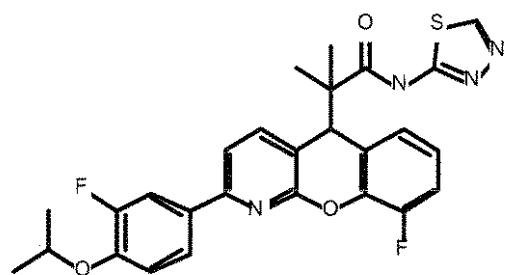
30



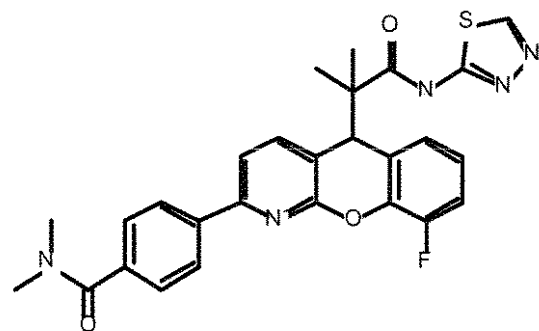
【化 1 0 3】



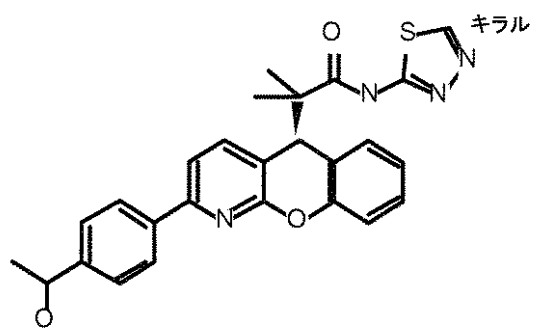
10



20

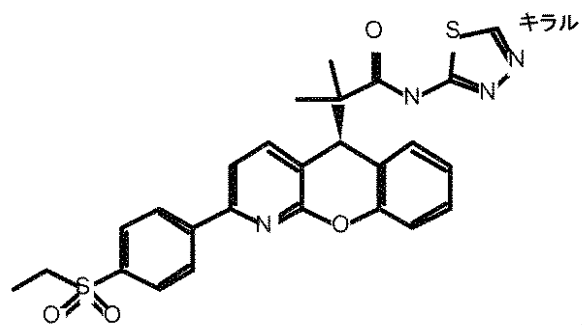


30

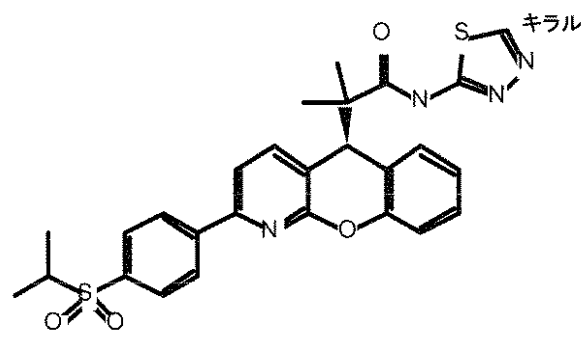


40

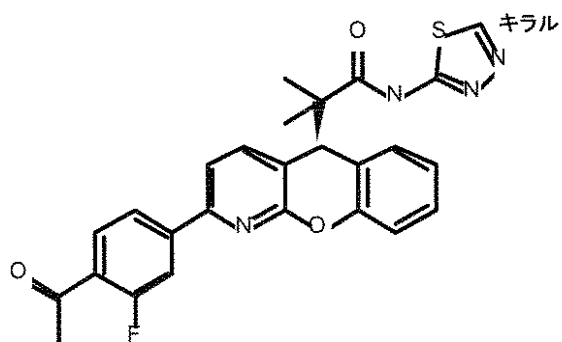
【化 1 0 4】



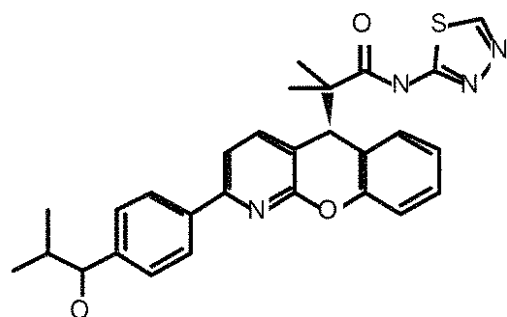
10



20

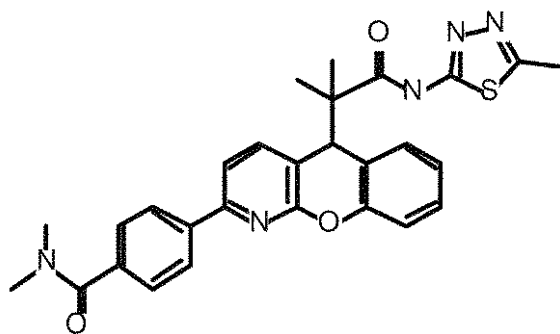


30

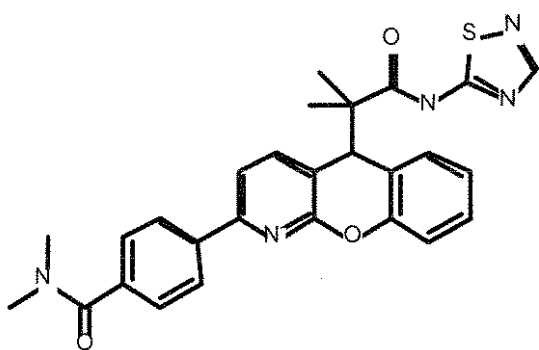


40

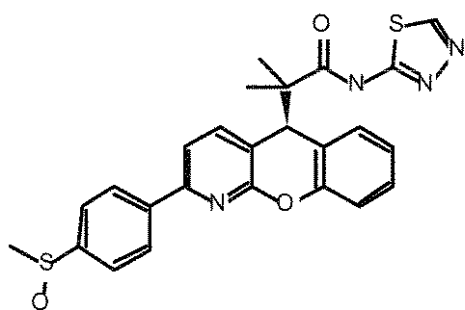
【化 1 0 5】



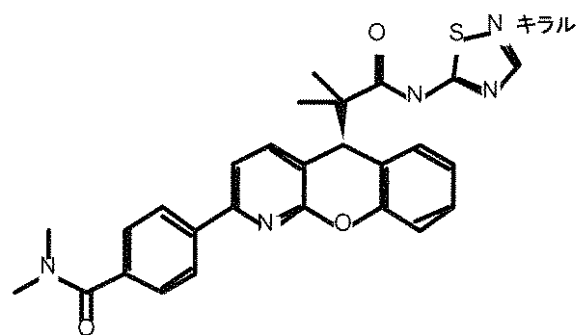
10



20

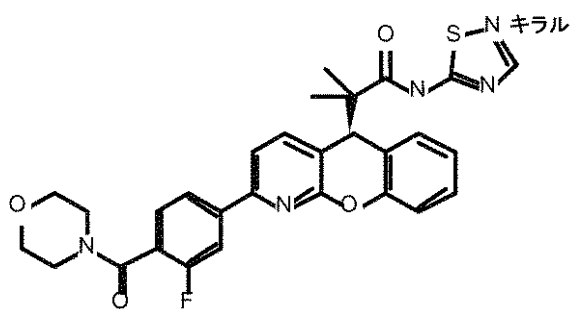


30

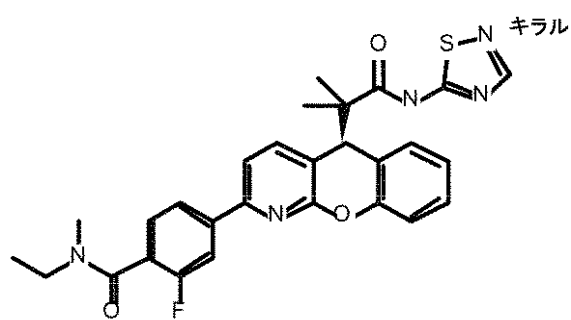


40

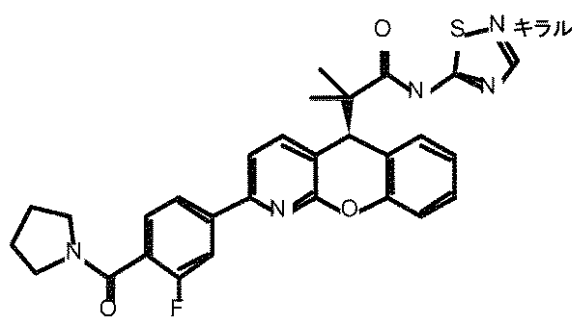
【化 1 0 6】



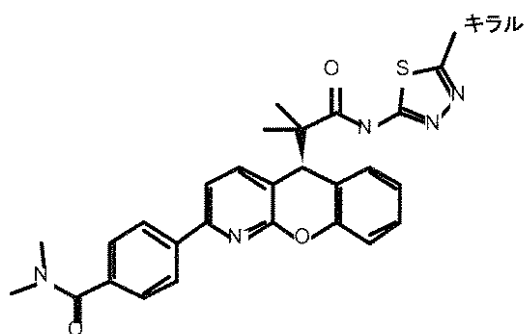
10



20

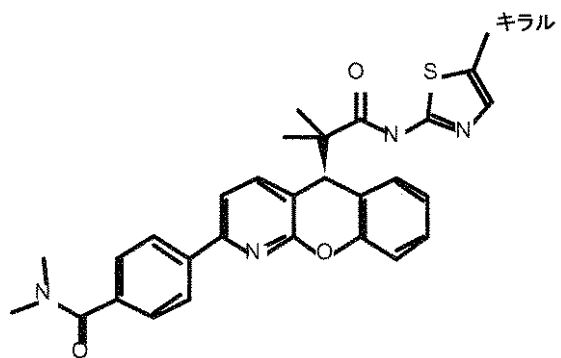


30

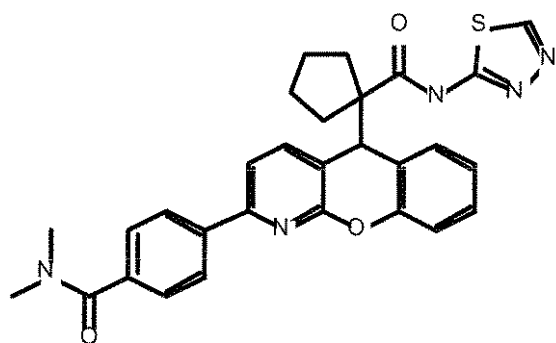


40

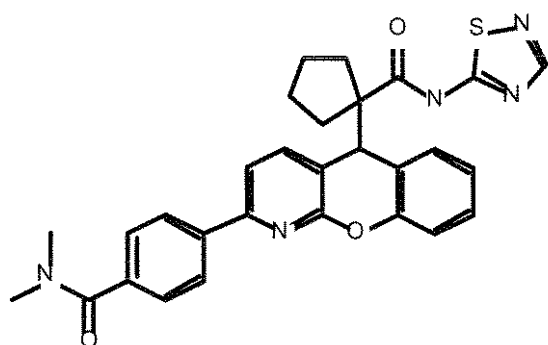
【化 1 0 7】



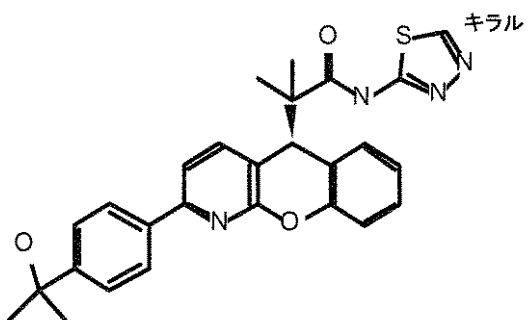
10



20

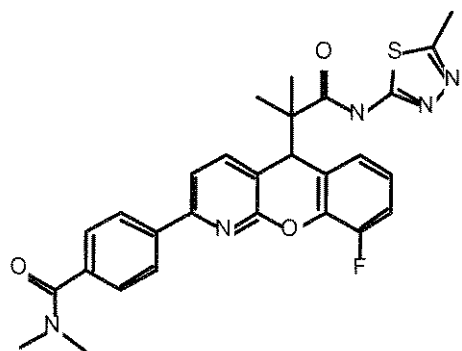


30

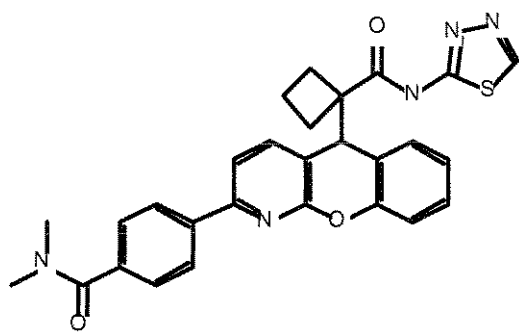


40

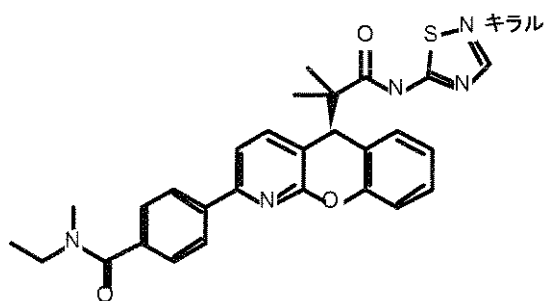
【化 1 0 8】



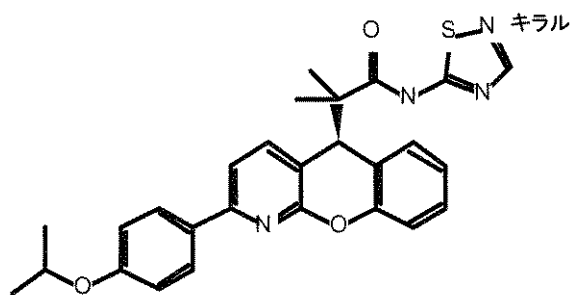
10



20

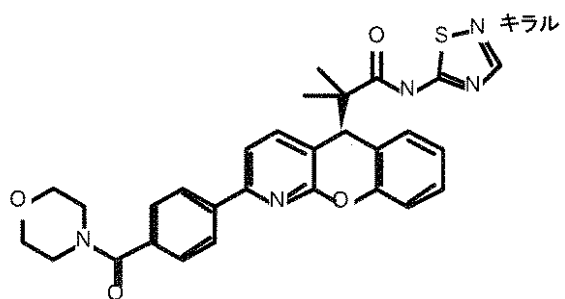


30

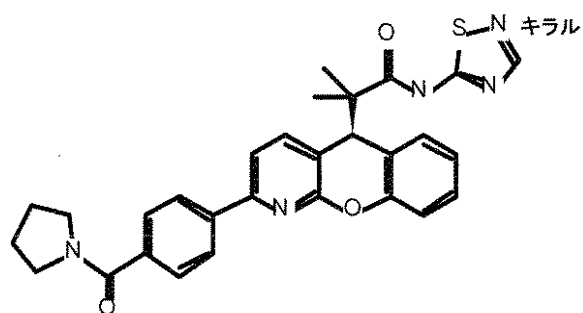


40

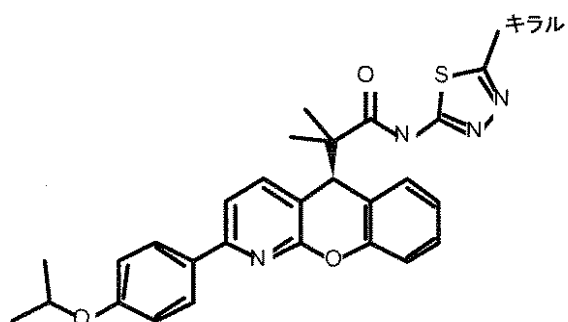
【化 1 0 9】



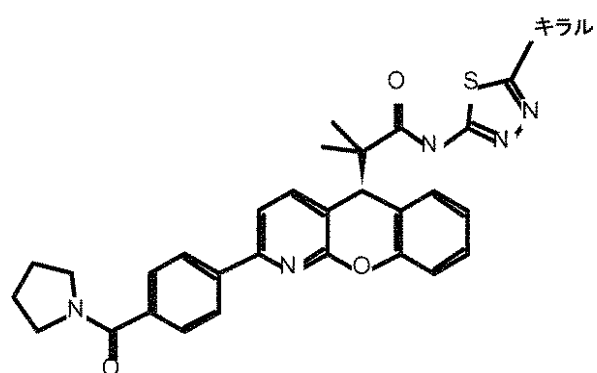
10



20

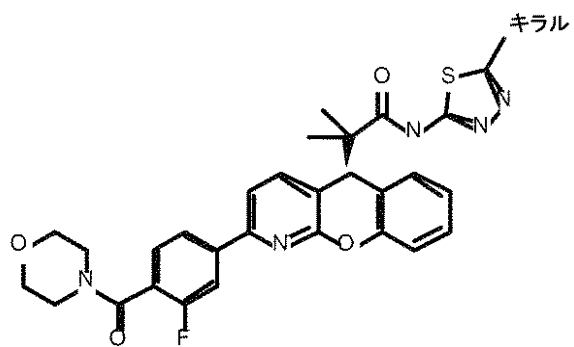


30

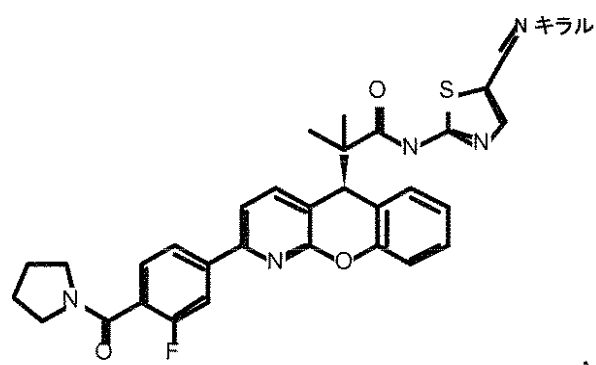


40

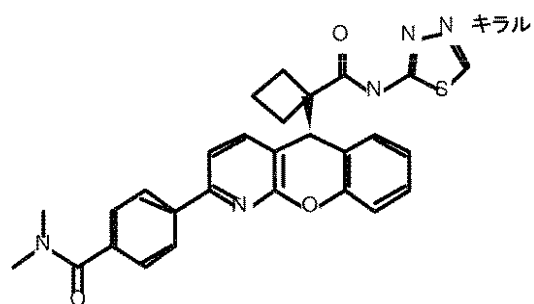
【化 1 1 0】



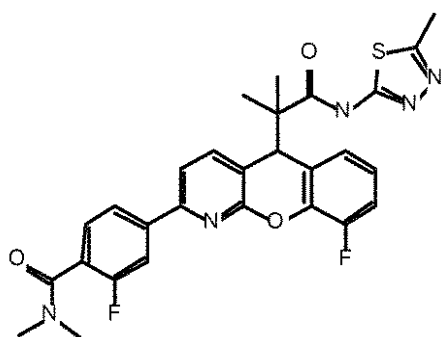
10



20

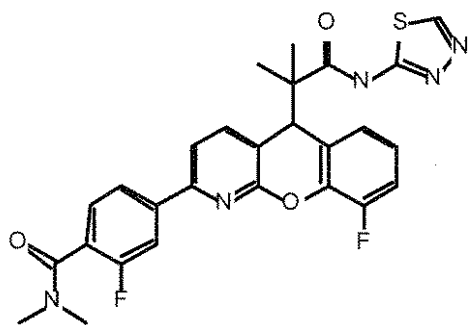


30

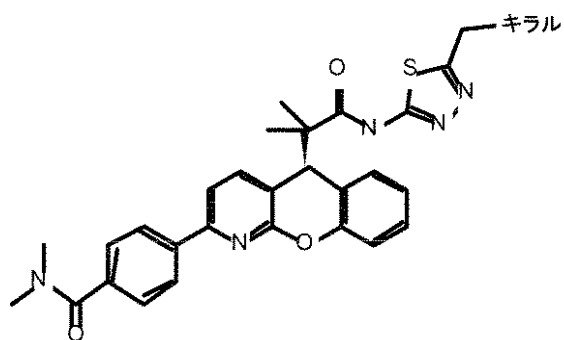


40

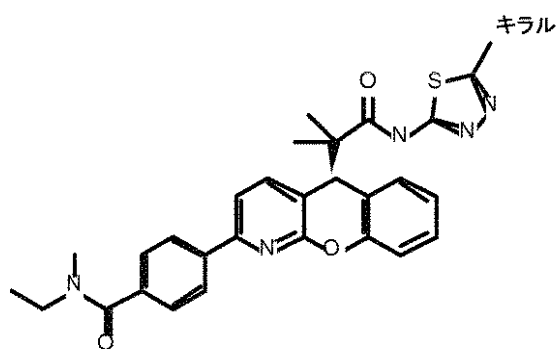
【化 1 1 1】



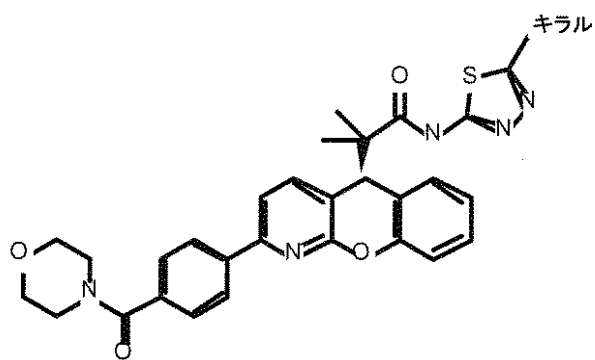
10



20

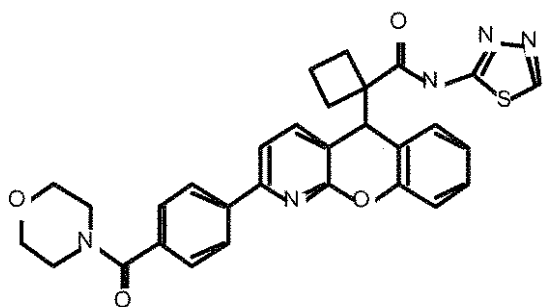


30

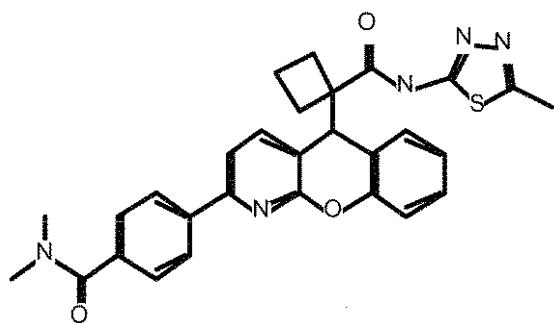


40

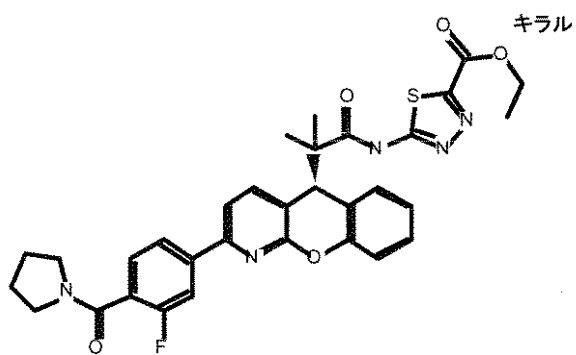
【化 1 1 2】



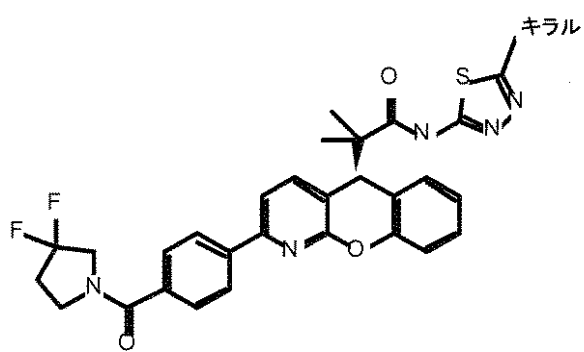
10



20

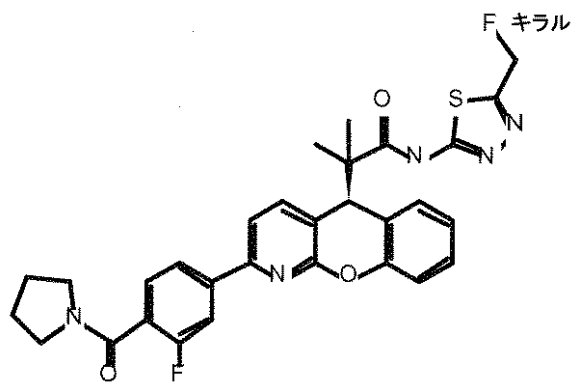


30

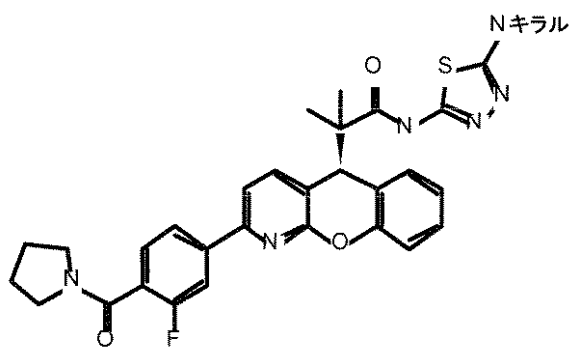


40

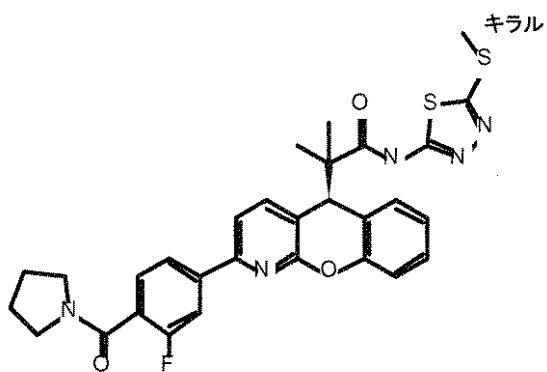
【化 1 1 3】



10



20



30

CN1C=NC(S1)C(=O)N2C(C)(C)C2c3c4ccc5ccccc5o4nc3c6ccc(cc6Cl)C(=O)N7CCOCC7

キラル

CN(C)C(=O)c1ccc(cc1F)c2nc3c(cc2O3)c4ccccc4C(C)(C)C(=O)Nc5nn[nH]5

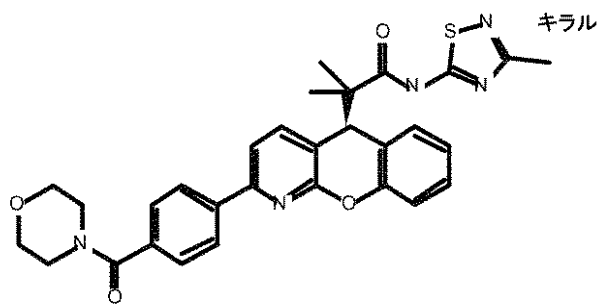
キラル

CC1(C)C(=O)Nc2ncnc2S1c1ccc2c3c(c1)nc4c3ccccc4o2-c5ccc(cc5F)C(=O)N6CC(F)(F)CC6CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3oc2[C@H](C(C)C)C(=O)Nc4nn[nH]4C(F)C

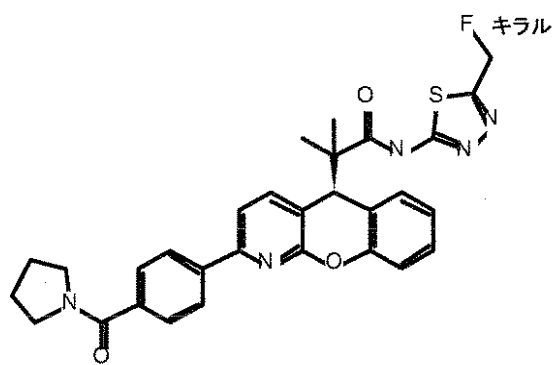
キラル

40

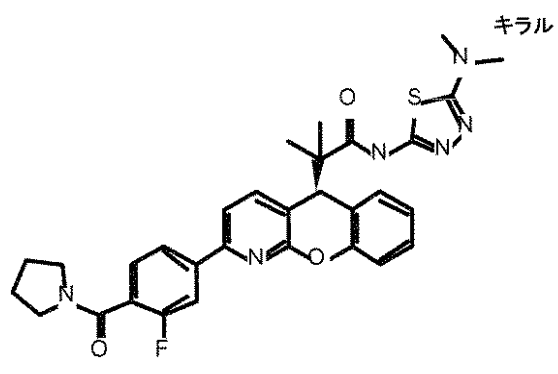
【化 1 1 5】



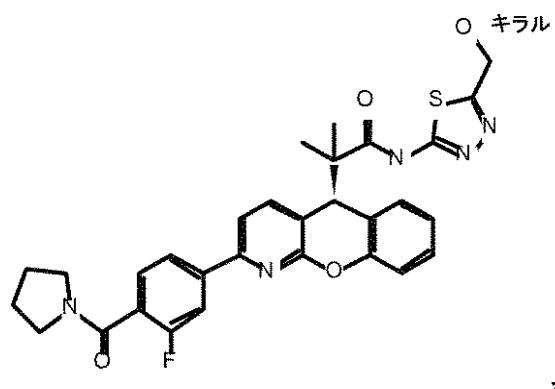
10



20

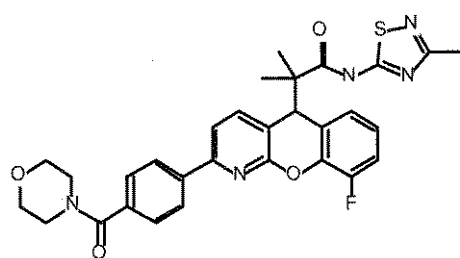
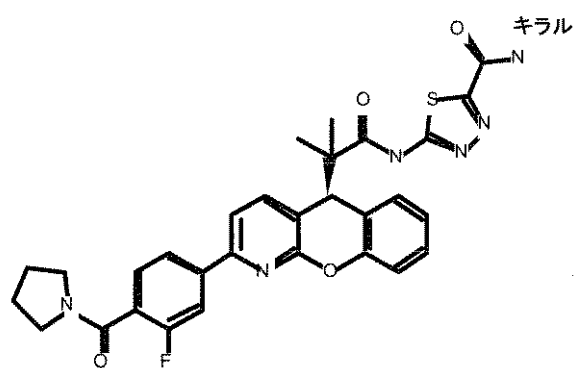
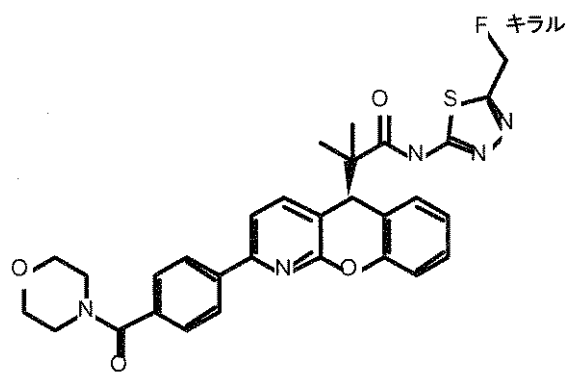


30

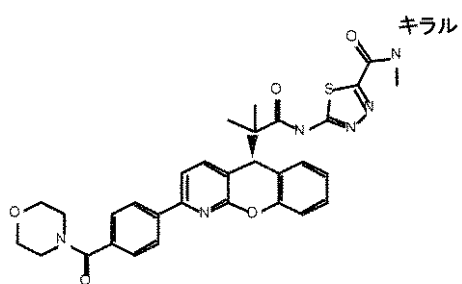


40

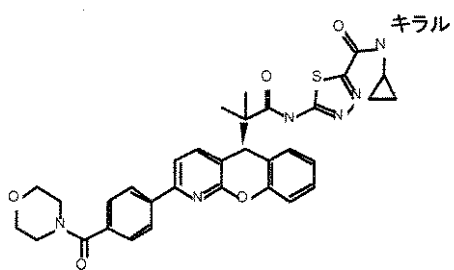
【化 1 1 6】



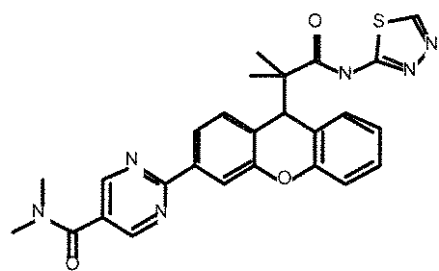
【化 1 1 7】



10

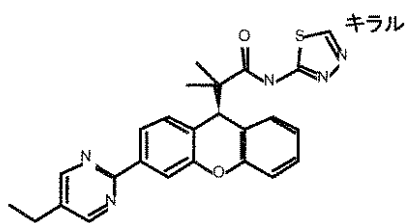


20

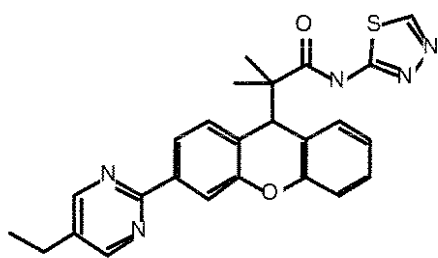


30

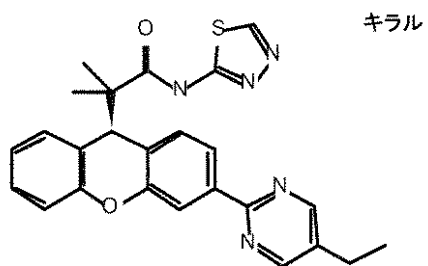
【化 1 1 8】



10

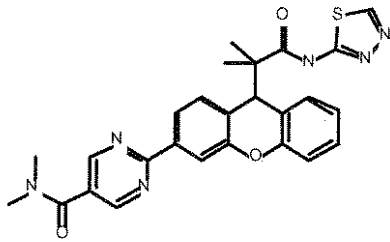


20

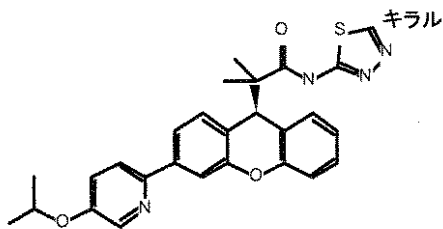


30

【化 1 1 9】

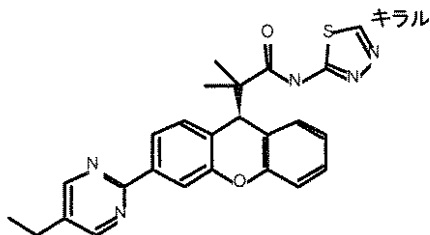


10



20

, および



30

から選択される化合物。

【請求項 2 3】

内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、新生物疾患（腫瘍性疾患）および代謝性疾患から選択される疾患または障害の治療剤の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物の使用。

40

【請求項 2 4】

該疾患または障害が、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、骨髄、角膜、小腸、アログラフト、ホモグラフト、心臓弁異種移植、血清病、および異種片対宿主病の移植片拒絶、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎；湿疹、脂漏症、肺炎症、眼ぶとう膜炎、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット症候群またはシェーグレン症候群、悪性または免疫性溶血性貧

50

血、アテローム性動脈硬化、アジソン病、特発性副腎不全、自己免疫性多腺性疾患、糸球体腎炎、強皮症、モルフェア、扁平苔癬、白斑、円形脱毛症、自己免疫性脱毛症、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、および肺肺炎；接触過敏症、遅延型過敏症、接触性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸器系アレルギー、花粉症、アレルギー性鼻炎およびグルテン過敏性腸症、変形性関節症、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸促進症候群、セザリ－症候群、再狭窄、狭窄およびアテローム性動脈硬化、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、癌関連高カルシウム血症、若年性リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性通風性関節炎、外傷後変形性関節炎、変形性関節症の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ性心炎、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥離性皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏性反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症または播種性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、後天性（自己免疫性）溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、敗血症、および慢性閉塞性肺疾患から選択される炎症性あるいは自己免疫疾患である、請求項 2 3 に記載の使用。

10

【請求項 2 5】

該疾患または障害が、移植片拒絶、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、および乾癬から選択される、請求項 2 3 または 2 4 に記載の使用。

20

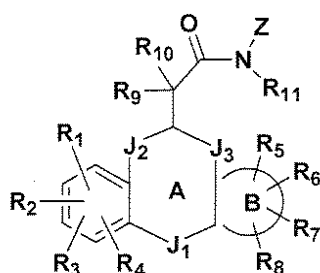
【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物およびその医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

式 (1) の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、またはそのプロドラッグエステル、あるいはその医薬的に許容される塩：

【化 1 2 0】



I

30

[式中、

40

Zはヘテロシクロおよびヘテロアリールから選択され；

Aは5から8員炭素環および5から8員ヘテロ環から選択され；

Bはシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロ環、およびヘテロアリール環から選択され、ここで該B環は該A環に縮合しており、該B環は、R₅、R₆、R₇およびR₈から独立して選択される、同一または異なる 1 から 4 の基により適宜置換されており；

J₁、J₂、およびJ₃は同一または異なって、各々、独立して-A₁QA₂-であり；

Qは、独立して各々、結合、O、S、S(O)およびS(O)₂から選択され；

A₁およびA₂は同一または異なって、各々、結合、C₁₋₃アルキレン、置換C₁₋₃アルキレン、C₂₋₄アルケニレン、および置換C₂₋₄アルケニレンから独立して選択されるが、但しA₁お

50

よび A_2 は、環Aが5から8員炭素環または5から8員ヘテロ環であるように選択され;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ニトロ、シアノ、 OR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $C(=O)OR_{12}$ 、 CO_2R_{12} 、 $C(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-O-C(=O)OR_{12}$ 、 $NR_{12}C(=O)R_{13}$ 、 $NR_{12}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{12}C(S)OR_{13}$ 、 $S(O)pR_{16}$ 、 $NR_{12}SO_2R_{16}$ 、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルオキシアルキルオキシ、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され;および/または(ii)可能なら、 R_1 から R_8 の各々は、隣接する原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒に、縮合環を形成し;および/または(iii)可能なら、 R_1 から R_8 のいずれか一つは、同一原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒に、オキソ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し;

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々は(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択されるか;または(ii)可能なら、 R_9 および R_{10} は、一緒にオキソ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロシクロ基を形成し;

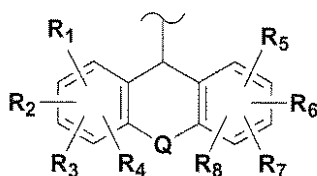
R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロおよびシクロアルキルから選択され;

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} および R_{15} は同一または異なって、各々は(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロから独立して選択され;または(ii)可能なら R_{12} は R_{13} と一緒に、および/または、可能なら R_{14} は R_{15} と一緒に、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し;

R_{16} および R_{17} は同一または異なって、各々、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロから独立して選択され;および、

p は0、1または2であるが、
但し、

(1) 式(1)化合物の該三環部分が、
【化121】



(式中、 Q はOであり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、
(a)Zは

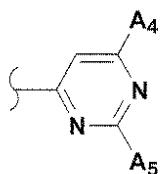
10

20

30

40

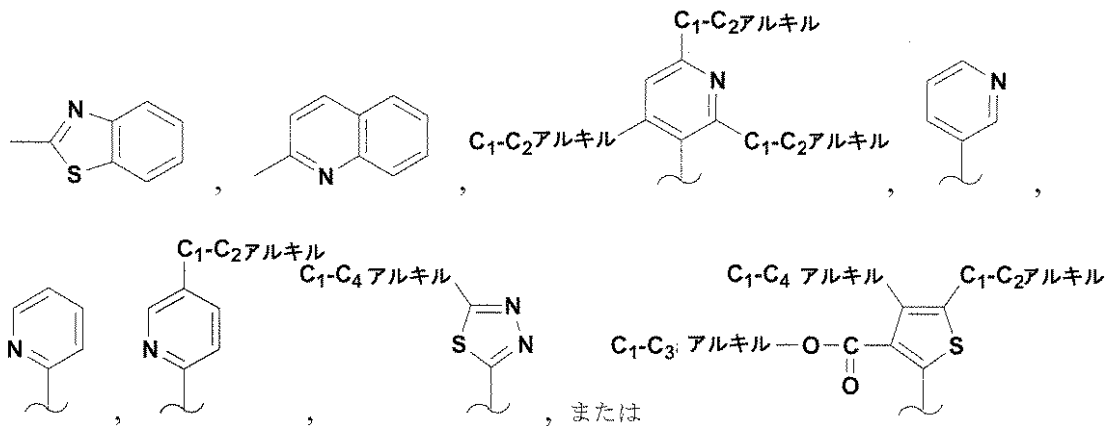
【化 1 2 2】



(式中、 A_4 および A_5 は同一または異なって、独立してHまたは C_1 - C_2 アルキル-である) 以外であるか;あるいは、

(b) Zは、

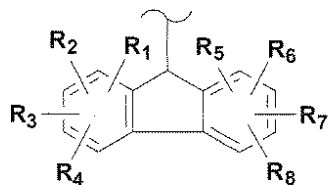
【化 1 2 3】



以外であり、

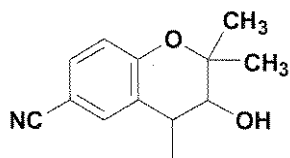
(2) 該三環部分が、

【化 1 2 4】



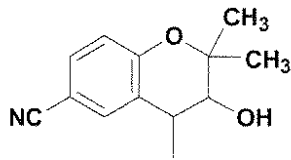
(式中、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、Z は、

【化 1 2 5】



以外であるか、あるいは、 Z が、

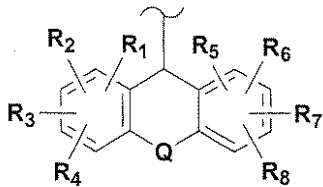
【化 1 2 6】



である場合、 R_{11} は置換 C_1 - C_2 -アルキレン以外であり；

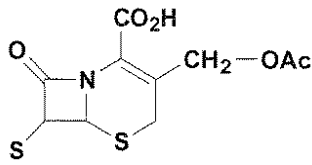
(3) 該三環部分が、

【化 1 2 7】



(式中、QはSまたは SO_2 であり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、Zは、

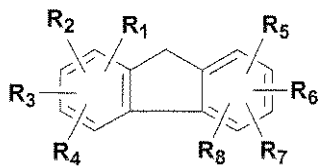
【化 1 2 8】



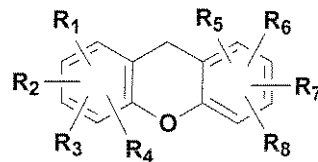
以外であり、

(4) 該三環部分が、

【化 1 2 9】

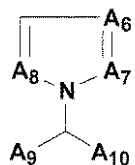


または



(式中、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、Zは、

【化 1 3 0】



(式中、 A_6 、 A_7 および A_8 は独立してNまたはCHであり、

A_9 は $-(CH_2)_d-A_{11}$ であり、dは0から4であり；

A_{11} はOH、 CO_2H 、5-テトラゾリル、 $-COO(C_1-C_4\text{アルキル})_{n_a}$ またはCN-；

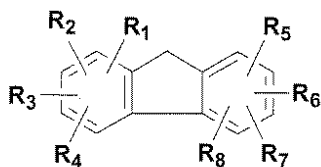
n_a は0から4であり；および、

A_{10} は C_4 - C_7 直鎖アルキルである)

以外であり；

(5) 該三環部分が、

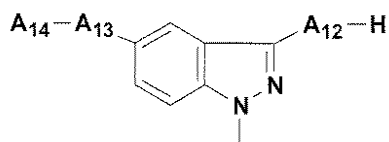
【化 1 3 1】



10

である場合、Zは、

【化 1 3 2】

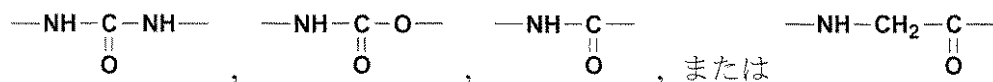


(式中、A₁₂はOまたはSであり；および、

A₁₃はOまたはNH、

【化 1 3 3】

20



であり、ここで、最後の3つの基はN原子を介して芳香環に結合しており；

A₁₄はH、

アルキル、

C₃-C₇ シクロアルキル、

フェニル、ナフチル、アントラニルまたはフルオレニル 適宜置換、あるいは、

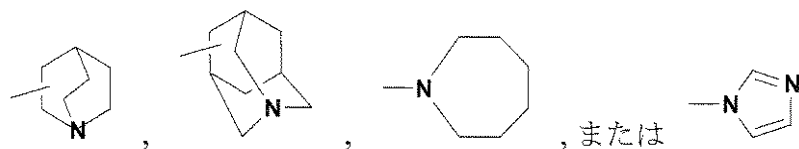
キノリン-2-イルメトキシまたはピリジン-イルメトキシである)

30

以外であり；あるいは、

Zは、

【化 1 3 4】

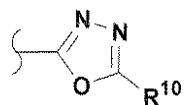
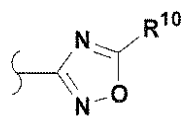


40

以外であり；あるいは

Zは、

【化 1 3 5】

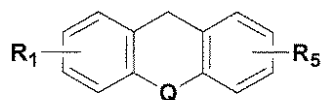


(式中、 R_{10} は非芳香アザサイクリック環基または非芳香アザピサイクリック環基である)
)以外であり；

10

(6)該三環部分が、

【化 1 3 6】



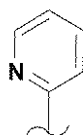
であり、

Qが-O-、-S-、-C(R_3R_4)-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂-(C=O)-、-(C=O)
)-CH₂-、CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-S-CH₂-、
 -CH₂-S-、-CH(R_5)CH₂-、-CH₂CH(R_5)-、-(C=O)-、または-(S=O)-であり、ここで、 R^3 およ
 び R^4 は、独立して水素またはC₁₋₇-アルキルであり；および、 R_5 はC₁₋₇-アルキルまたはフ
 ェニルである場合；

20

Zは、

【化 1 3 7】

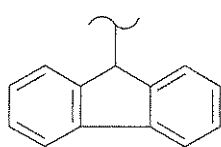


30

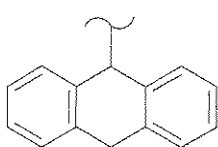
以外であり；あるいは、

(7)該三環部分が、

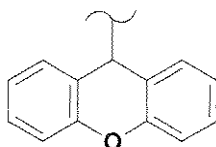
【化 1 3 8】



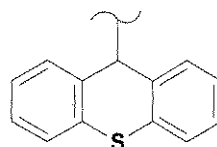
,



,

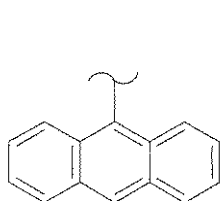


,

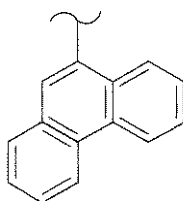


,

40

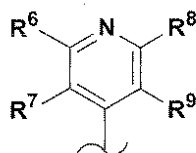


または



である場合、Zは、

【化 1 3 9】



(式中、

R_6 および R_7 は、 C_1 - C_6 アルキル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_6 アルキル、ニトロ- C_1 - C_6 アルキル、シアノ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカノイル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシカルボニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルキルチオ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフィニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフォニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから、各々独立して選択されるか;あるいは、

R_6 および R_7 は、一緒になって、OおよびSから選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5から7員炭素環またはヘテロ環を形成し;および、

R_8 および R_9 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルおよびハロゲンから、各々独立して選択される) 以外である]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2006年8月9日に出願された米国仮特許出願第60/836,496号に基づく優先権を主張し、内容全般が本発明書に援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、グルココルチコイド受容体、および/またはAP-1、および/またはNF- κ B活性の有効な調節剤であり、従って炎症性疾患または免疫関連疾患などの疾患の治療に有用な新たな非ステロイド化合物、並びに、そのような化合物を使用してこれらの疾患および関連疾患を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

転写因子NF- κ BおよびAP-1は、炎症応答および免疫応答の媒介に関与する多くの遺伝子の発現調節に関与する。NF- κ Bは、特に、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、接着分子(例えばE-セレクトリン)およびケモカイン(例えばランテス)を含む遺伝子の転写を調節する。AP-1は、サイトカインTNF- α 、IL-1、IL-2、並びにマトリックスメタロプロテアーゼの産生を調節する。TNF- α (その発現がNF- κ BおよびAP-1の両方によって調節される遺伝子)を標的とする薬物療法は、リウマチ性関節炎およびクローン病を含むいくつかの炎症性ヒト疾患に著しく有効であることが示されている。従ってNF- κ BおよびAP-1は、炎症性障害および免疫障害の開始および永続化において重要な役割を果たしている。Baldwin, A.S., *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G.S. および Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); および Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8, 467 (1997) を参照。

【0004】

AP-1およびNF- κ Bの上流には多くのシグナリング分子(キナーゼおよびホスファターゼ)が存在し、それらは潜在的な治療薬標的である。キナーゼJNKは、AP-1複合体(fos/c-jun)を構成するサブユニットの1つであるc-junのリン酸化とそれに続く活性化の調節において、不可欠な役割を果たす。JNKを阻害する化合物は、炎症性疾患の動物モデルにおいて

有効であることが示されている。Manning, A.M. および Davis, R.J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003) を参照。NF- κ B の活性化に極めて重要なキナーゼは I κ B キナーゼ (IKK) である。このキナーゼは、I κ B のリン酸化において重要な役割を果たす。I κ B は、ひとたびリン酸化されると分解を起こして NF- κ B の放出を引き起こし、それが核内に移行して上述した遺伝子の転写を活性化する。IKK の阻害剤は、炎症性疾患の動物モデルにおいて有効であることが示されている。Burke, J.R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, Sep; 6(5), 720-8, (2003) を参照。

【0005】

NF- κ B および AP-1 の活性化に關与するシグナリングカスケードの阻害の他に、グルココルチコイド受容体は、直接的な物理的相互作用を介して NF- κ B および AP-1 の活性を阻害すること示されている。グルココルチコイド受容体 (GR) は転写因子の核内ホルモン受容体ファミリーのメンバーであり、転写因子のステロイドホルモンファミリーのメンバーである。グルココルチコイド受容体タンパク質のアフィニティラベリングにより、グルココルチコイド受容体のクローニングを容易にする受容体に対する抗体の産生が可能となった。ヒトでの結果については、Weinberger et al., *Science*, 228, 740-742 (1985); Weinberger et al., *Nature*, 318, 670-672 (1986) を、ラットでの結果については、Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781 (1985) を参照のこと。

【0006】

GR と相互作用するグルココルチコイドは、50 年以上にわたって炎症性疾患の治療に使用されてきた。グルココルチコイドは、GR による転写因子 NF- κ B および AP-1 の阻害を介して、その抗炎症活性を発揮することが、明確に示されている。この阻害は転写抑制 (transrepression) と呼ばれる。GR によるこれらの転写因子の阻害に関する主要なメカニズムは、直接的な物理的相互作用を介するものであることが示されている。この相互作用は転写因子複合体を変化させて、NF- κ B および AP-1 の能力を阻害して、転写を刺激する。Jonat, C. et al., *Cell*, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F. et al., *Cell*, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I. et al., *Science* 249, 1266 (1990); および Caldenhoven, E. et al., *Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995) を参照。GR による共役活性化因子の隔離などといった他のメカニズムもまた提示されている。Kamei, Y. et al., *Cell*, 85, 403 (1996); および Chakravarti, D. et al., *Nature*, 383, 99 (1996) を参照。

【0007】

転写抑制を引き起こすことの他に、グルココルチコイドと GR との相互作用は、GR による、ある種の遺伝子の転写の誘導を引き起こす場合もある。この転写の誘導は転写活性化 (transactivation) と呼ばれる。転写活性化には、GR の二量体化、およびグルココルチコイド応答配列 (GRE) への結合が必要である。

【0008】

DNA を結合することができないトランスジェニック GR 二量体化欠損マウスを用いた最近の研究により、GR の転写活性化 (DNA 結合) 活性は GR の転写抑制 (非 DNA 結合) 作用から分離できることが示されている。これらの研究は、グルココルチコイド療法の副作用の多くが代謝に關与する様々な遺伝子の転写を誘導する GR の能力に起因するものである一方、DNA 結合を必要としない転写抑制が炎症の抑制をもたらすことも示している。Richardt, H.M. et al., *Cell*, 93, 531 (1998) および Richardt, H.M., *EMBO J.*, 20, 7168 (2001) を参照。

【0009】

AP-1 および NF- κ B 活性を調節する化合物は、炎症性疾患および免疫疾患、並びに、変形性関節症、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、移植片拒絶および異種片対宿主病などといった障害の治療に有用であるだろう。

【0010】

また、グルココルチコイド受容体経路に關して、グルココルチコイドは強力な抗炎症剤であることが知られている。しかしながら、それらの全身使用は副作用により制限される。糖尿病、骨粗鬆症および緑内障などの副作用を最小限に抑えつつもグルココルチコイドの抗炎症効力を保持している化合物は、炎症性疾患を有する極めて多くの患者にとって、

10

20

30

40

50

大変有益であろう。

【 0 0 1 1 】

さらに、GRに関して、当技術分野では、転写活性化を拮抗する化合物も必要とされている。そのような化合物は、グルココルチコイドレベルの増加に関連する代謝性疾患、例えば糖尿病、骨粗鬆症および緑内障などの治療に有用であり得る。

【 0 0 1 2 】

さらに、GRに関して、当技術分野では、転写活性化を引き起こす化合物も必要とされている。そのような化合物は、グルココルチコイドの不足に関連する代謝性疾患の治療に有用が挙げられる。そのような疾患の例としてはアジソン病が挙げられる。

【 発明の概要 】

10

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

(発明の概要)

本発明は、グルココルチコイド受容体、および/またはAP-1、および/またはNF- κ B活性の有効な調節剤であり、従って炎症性疾患または免疫関連疾患、および/または肥満および糖尿病などの治療に有用な、新しい非ステロイド化合物、並びに、そのような化合物を用いてこれらの疾患および関連疾患を治療する方法に関する。

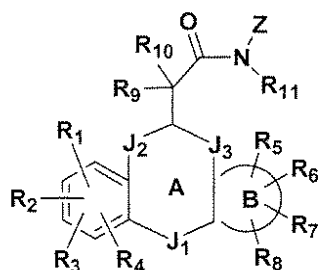
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

20

本発明の一態様により、式 I の構造

【 化 1 】



30

を有する化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩が提供される；

[式中]

Zはヘテロシクロ、ヘテロアリールおよびシアノから選択され；

Aは5から8員炭素環および5から8員ヘテロ環から選択され；

B環はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロ環、およびヘテロアリール環から選択され、ここで該B環は該A環に縮合しており、該B環は、R₅、R₆、R₇、およびR₈から独立して選択される、同一または異なる1から4の基により適宜置換されており；

40

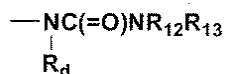
J₁、J₂およびJ₃は同一または異なって、各々、独立して-A₁QA₂-であり；

Qは、独立して各々、結合、O、S、S(O)およびS(O)₂から選択され；

A₁およびA₂は同一または異なって、各々、結合、C₁₋₃アルキレン、置換C₁₋₃アルキレン、C₂₋₄アルケニレン、および置換C₂₋₄アルケニレンから独立して選択されるが、但し、A₁およびA₂は、環Aが5から8員炭素環または5から8員ヘテロ環であるように選択され；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびR₈は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ニトロ、シアノ、OR₁₂、-NR₁₂R₁₃、-C(=O)OR₁₂、-CO₂R₁₂、-C(=O)NR₁₂R₁₃、-OC(=O)NR₁₂R₁₃、

【化 2】



-OC(=O)OR₁₂、-NR₁₂C(=O)R₁₃、-NR₁₂C(O)OR₁₃、-NR₁₂C(S)OR₁₃、S(O)pR₁₆、NR₁₂SO₂R₁₆、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコシアルキルオキシアルキルオキシ、SO₂NR₁₂R₁₃、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され；および/または (ii) 可能なら、R₁からR₈の各々は隣接する原子上にあるR₁からR₈のいずれか一つと一緒になって縮合環を形成し；および/または (iii) 可能なら、R₁からR₈のいずれか一つは同一の原子上にあるR₁からR₈のいずれか一つと一緒になってオキソ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、あるいはヘテロシクロ基を形成し；

R₉およびR₁₀は同一または異なっており、各々は(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、OR₁₄、NR₁₄R₁₅、C(=O)R₁₄、CO₂R₁₄、C(=O)NR₁₄R₁₅、-O-C(=O)R₁₄、NR₁₄C(=O)R₁₅、NR₁₄C(=O)OR₁₅、NR₁₄C(=S)OR₁₅、S(O)pR₁₇、NR₁₄SO₂R₁₇、SO₂NR₁₄R₁₅、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか；または(ii)結合する原子とともに、R₉およびR₁₀は一緒になってカルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し；

R₁₁は、水素、アルキル、置換アルキル、C(=O)アルキル、CO₂(アルキル)、SO₂アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；

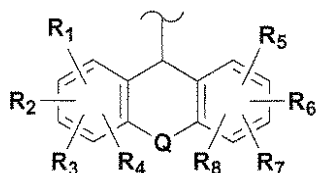
R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅は同一または異なっており、各々は(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか；または(ii)可能ならR₁₂はR₁₃と一緒に、および/または、可能ならR₁₄はR₁₅と一緒に、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し；

R₁₆およびR₁₇は同一または異なっており、各々、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択され；

R_dはH、アルキルまたはアリールであり；および、
pは0、1または2であるが、
但し、

(1) 式(1)化合物の該三環部分が、

【化 3】



(式中、QはOであり、R₁からR₈は各々Hである)である場合、

(a) Zは、

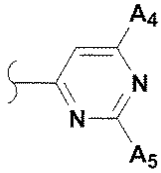
10

20

30

40

【化 4】

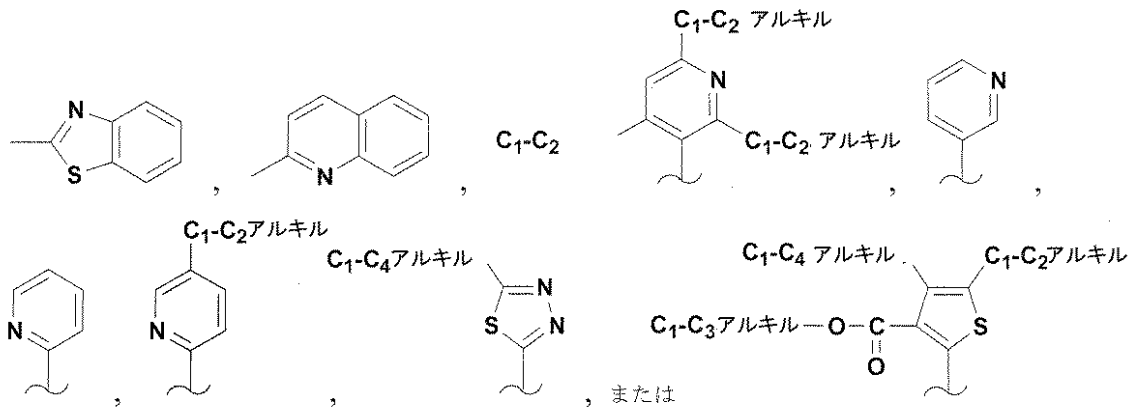


(式中、 A_4 および A_5 は同一または異なって、独立してHまたは C_1 - C_2 アルキル-である)以外であるか;あるいは、

(b) Zは、

10

【化 5】

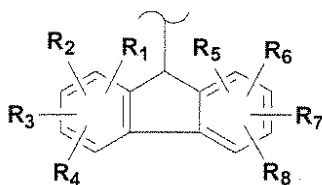


20

以外であり、

(2) 式中、該三環部分が、

【化 6】

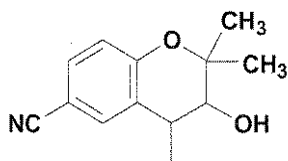


30

(式中、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、

(a) Zは、

【化 7】

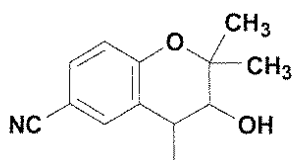


40

以外であるか、あるいは、

(b) Zが、

【化 8】

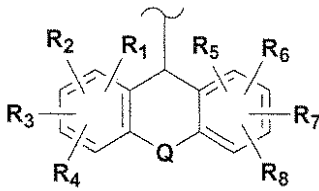


50

である場合、 R_{11} は置換 C_1 - C_2 -アルキレン以外であり；

(3) 該三環部分が、

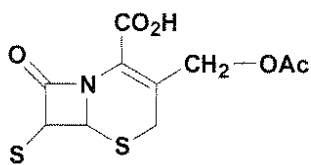
【化 9】



10

(式中、QはSまたは SO_2 であり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、Zは、

【化 10】

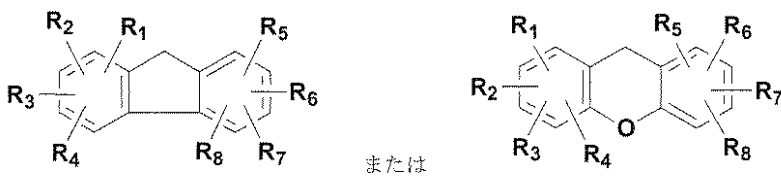


20

以外であり；

(4) 該三環部分が、

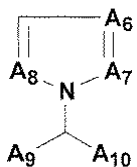
【化 11】



(式中、 R_1 から R_8 が各々Hである)である場合、

Zは、

【化 12】



30

(式中、

A_6 、 A_7 および A_8 は独立してNまたはCHであり、

A_9 は $-(CH_2)_d-A_{11}$ であり、ここで、dは0から4であり；

A_{11} はOH、 CO_2H 、5-テトラゾリル、 $-COO(C_1-C_4\text{アルキル})_{n_a}$ またはCN-であり；

n_a は0から4であり；および、

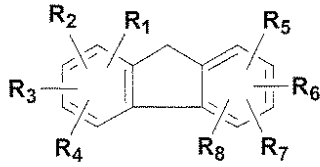
A_{10} は C_4 - C_7 直鎖アルキルである)

40

以外であり、；

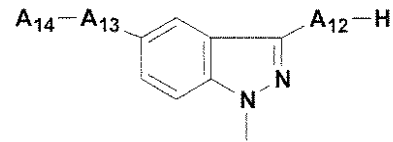
(5) 該三環部分が

【化 1 3】



である場合、Zは、

【化 1 4】



(式中、A₁₂はOまたはSであり;および、
A₁₃はOまたはNH、

【化 1 5】



であり、ここで、最後の3つの基はN原子を介して芳香環に結合しており;

A₁₄はH、

アルキル、

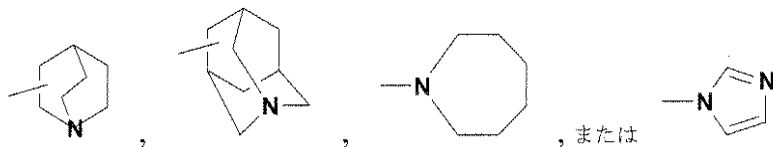
C₃-C₇シクロアルキル、

適宜置換されたフェニル、ナフチル、アントラニルまたはフルオレニル、または、
キノリン-2-イルメトキシまたはピリジニルメトキシである)

以外であり;あるいは、

Zは、

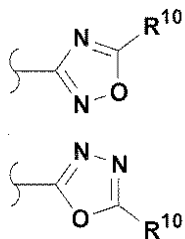
【化 1 6】



以外であり;あるいは、

Zは、

【化 1 7】



(式中、R₁₀は非芳香アザサイクリック環基または非芳香アザピサイクリック環基である)
) 以外であり;

(6) 該三環部分が、

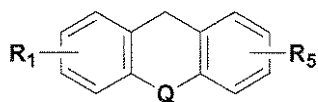
10

20

30

40

【化 1 8】



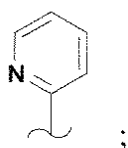
であり、

Qが $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^3R^4)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-CH_2-$ 、 $CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH(R^5)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(R^5)-$ 、 $-(C=O)-$ 、または $-(S=O)-$ であり、ここで、 R^3 および R^4 は独立して水素または C_{1-7} -アルキルであり；および、 R^5 は C_{1-7} -アルキルまたはフェニルである場合；

10

Zは、

【化 1 9】

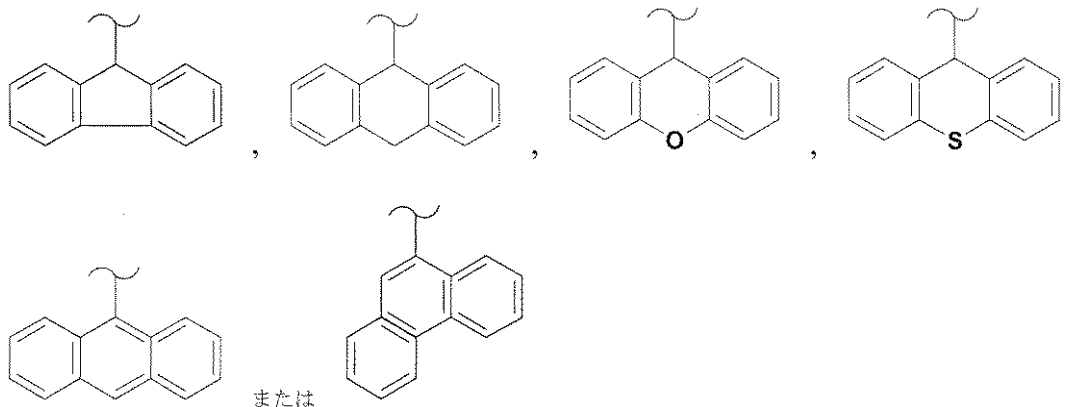


以外であり；

20

(7) 該三環部分が、

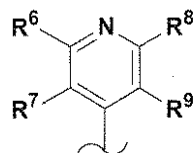
【化 2 0】



30

である場合、Zは、

【化 2 1】



40

(式中、

R^6 および R^7 は、 C_1-C_6 アルキル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル、ニトロ- C_1-C_6 アルキル、シアノ- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルカノイル- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルキルチオ- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルカンスルフィニル- C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_2 アルカンスルフォニル- C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから各々独立して選択されるか；あるいは、

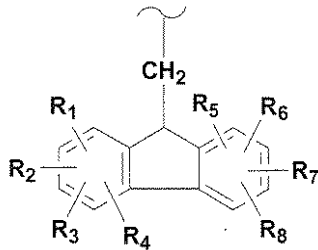
R_6 および R_7 は、一緒になって、OおよびSから選択される1または2のヘテロ原子を含ん

50

でもよい飽和または不飽和の5から7員炭素環またはヘテロ環を形成し;および、
 R_8 および R_9 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルおよびハロゲンから各々独立して選択される)
 以外であり;

(8) 該三環部分が、

【化 2 2】

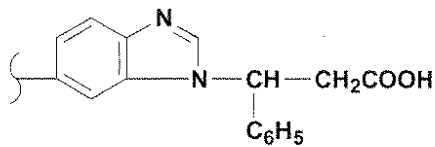


10

である場合、

a) Zは、

【化 2 3】

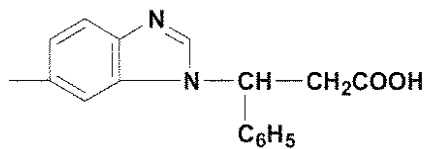


20

またはそのホモログ以外であり、

b) Zが、

【化 2 4】

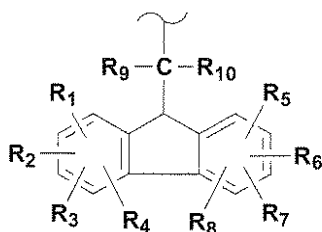


30

またはそのホモログである場合、 R_{11} はH以外であり;あるいは、

(9) 該三環部分が、

【化 2 5】

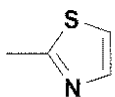


40

である場合、

a) Zは、置換または無置換の

【化 2 6】

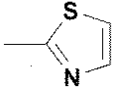


以外、あるいは

b) Zが置換または無置換の

50

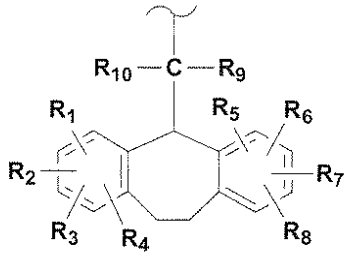
【化 2 7】



である場合、 R_9 および R_{10} の少なくとも1つはH以外、および/または、 R_{11} はH以外であり；

(10) 該三環部分が、

【化 2 8】

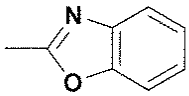


10

である場合、

a) Zは、

【化 2 9】

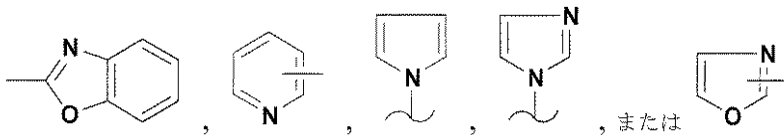


20

以外であり、

b) Zが、

【化 3 0】

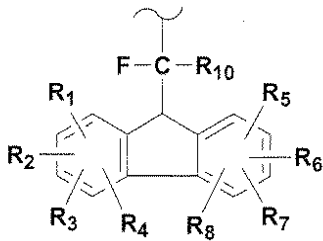


30

である場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_9 および R_{10} のうちの1つはH以外であり；

(11) 該三環部分が、

【化 3 1】



40

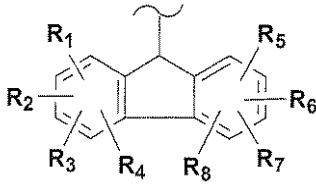
である場合、

a) Zはヘテロアリール以外であり、または、

b) Zがヘテロアリールである場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_{10} はH以外であり；あるいは、

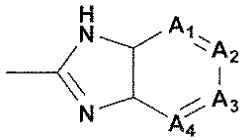
(12) 該三環部分が、

【化 3 2】



である場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、

【化 3 3】

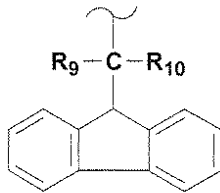


(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は、 CR_a またはNから選択され、ここで R_a はHまたは置換基である)

以外であり;あるいは、

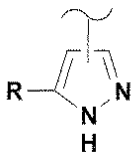
(13) 該三環部分が、

【化 3 4】



である場合、Zは、

【化 3 5】

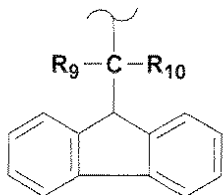


(式中、Rは、 C_1 - C_6 アルキルまたはアリールアルキルまたはそのホモログにより適宜置換された C_3 - C_6 シクロアルキルである)

以外であり;

(14) 該三環部分が、

【化 3 6】



であり、Zが該環中にN原子を有するヘテロアリールまたはヘテロサイクリルである場合、該Zヘテロアリールまたはヘテロサイクリルは R' A基で置換されず、ここで R' は適宜置換したヘテロ環またはフェニルであり、Aは $(CH_2)_{0-2}(O)_{0 \text{ または } 1}$ または $(CR^3R^4)_{0 \text{ または } 1}NR^5(CO)_{0 \text{ または } 1}$ であり、ここで R^3 、 R^4 =Hあるいは $R^3 + R^4$ -イミノであり、および R^5 =Hまたはアルキルであり;

(15) 該三環部分が、

10

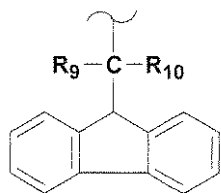
20

30

40

50

【化 3 7】

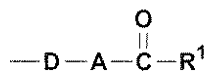


である場合、

Zは、N、O および/またはSを有する5-7員ヘテロ環以外であり、ここでヘテロ環は、

10

【化 3 8】



(式中、Dは¹⁻⁴Cアルキレン、OまたはSであり、

Aは3から7炭素環または、N、O および/またはSを有する5から7員ヘテロ環であり、

R¹はOH、アルコキシ、またはNR¹⁰R¹¹であり、ここで、R¹⁰およびR¹¹はHまたはアルキルであることができる)

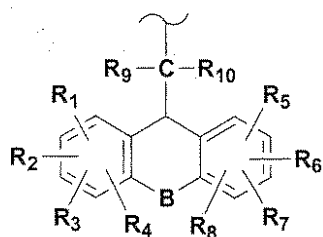
により置換されており、および/または、

20

Zは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ、トリハロメチル、CN、またはNO₂であることができる、1から3の基により適宜置換される場合もあり;あるいは、

(16)該三環部分が、

【化 3 9】



30

(式中、BはOまたはSである)

である場合、

a)Zは適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニル以外であり、

b)あるいは、Zが適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニルである場合、

1)R₉および/またはR₁₀の少なくとも1つはH以外であり、あるいは

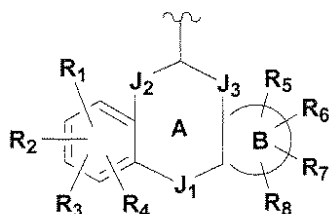
2)R₁₁はHまたは低級アルキル以外である]。

【0 0 1 5】

40

本明細書において、該三環部分

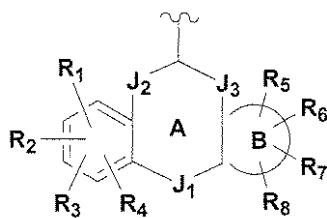
【化 4 0】



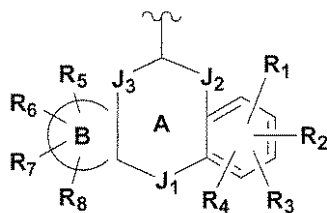
には、部分 (moiety)

50

【化 4 1】



および



が含まれる。

【 0 0 1 6】

10

望ましいB部分はアリールおよびヘテロアリールであり、フェニル、ピリジニルおよびピラジニルが含まれる。

【 0 0 1 7】

上記の部分において、

Bはフェニル、ピリジニルまたはピラジニル環であり；

J₁はO、S、SO、SO₂、結合、CH₂、またはCH₂CH₂であり；および、

J₂およびJ₃は各々の結合である、

ことが望ましい。

【 0 0 1 8】

より望ましくは、J₁はO、S、SO、SO₂、または結合、とりわけ、O、S、SO、またはSO₂である。

20

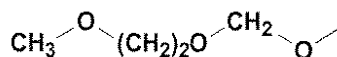
【 0 0 1 9】

より望ましくは、Bはアリールまたは置換アリールで置換されたピリジニルである。

【 0 0 2 0】

より望ましくは、R₁、R₂、R₃各々水素であり、R₄は水素、CF₃、CH₃O、N(CH₃)₂CH₂CH₂O-、OH、

【化 4 2】



30

であり、

R₅、R₆、およびR₇は各々水素であり、R₈は水素、ヒドロキシル、CF₃、アルコキシ、ハロゲン、ジアルキルアミノアルコキシ、アルキルオキシアルキルオキシアルキルオキシ、アルキルアミノ、ヘテロシクロ、ピリジル、アリールアルキルアミノ、アルコキシアリールアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

【化 4 3】



40

アルコキシアリール、アリール、トリフルオロメトキシアリール、カルボキシアリール、ハロアルキル、ジアルキルアミノアリール、ナフチル、アルキルフェニル、CF₃アリール、アルキルカルボニルアミノアリール、ジアルキルアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルアミノアリール、アルキルスルフォニルアミノアリール、アリールアリール、アルキルスルフォニルアリール、アミノアリール、アリールアルキルオキシアリールシアノアリール、あるいはアルキルアリールである。

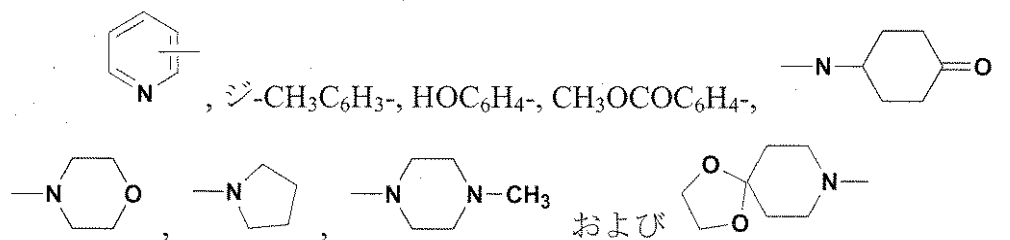
【 0 0 2 1】

より望ましくは、R₅、R₆、およびR₇は各々水素であり；および、

R₈は水素、Cl、(CH₃)₂N(CH₂)₂O-、CH₃OCH₂CH₂OCH₂O-、ベンジルアミノ、メトキシベンジルアミノ、N(CH₃)₂CH₂CH₂O-、OH、CF₃、CH₃O-、ジメチルアミノ、メトキシフェニル、

50

フェニル、 $\text{CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CO}_2\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{s}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{s}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NHC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 C_6H_5- 、 C_6H_4 、 $-\text{ジCH}_3$ アミノ、ナフチル、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、
 【化 4 4】



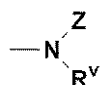
10

から選択される。

【0022】

Zがヘテロアリールまたはヘテロシクロであり、該ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクロがアリール基に縮合している、本発明の式Iの化合物においては、

【化 4 5】



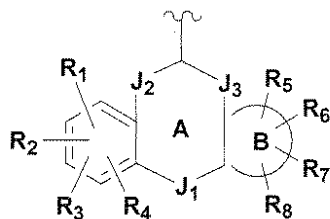
20

のN原子に結合する縮合基の結合部位はヘテロアリールまたはヘテロシクロ部分であり、アリール部分ではないことが望ましい。

【0023】

望ましい態様において、該部分

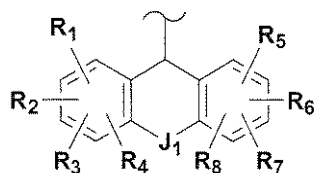
【化 4 6】



30

(三環部分ともいわれる)は、

【化 4 7】



40

である。

【0024】

より望ましい態様は、

J_1 がO、S、SO、 SO_2 、結合、 CH_2 、または CH_2CH_2 であり；

R_1 が水素、 CF_3 、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシルおよびジアルキルアミノアルコキシから選択され；および、

R_5 が水素、 CF_3 、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクロ、

50

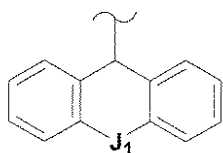
アリール、カルボキシアリール、アルコキシアリール、アルキルアリール、ヘテロシクロカルボニルアリール、アルコキシ(ハロ)アリール、カルボキシ(ハロ)アリール、ジアルキルアミノカルボニルアリール、アルキルアミノ、ヒドロキシル、ジアルキルアミノアルコキシ、アリールアルキルアミノ、アルコキシアリールアルキルアミノ、アルキルヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリールヘテロシクロ、アリールアルキル(アルキル)アミノ、ハロアリール、ジアルキルアミノアリール、ハロアリール、アルコキシアルコキシアルコキシル、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリール、ジアルキルアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルアミノアリール、アルキルスルフォニルアミノアリール、アリールオキシアリール、アルキルチオアリール、アミノアリール、アルキルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、およびシアノアリールから選択される化合物である。

10

【0025】

(1) 該三環部分が

【化48】



(式中、 J_1 は結合、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ 以外である)を持たず;および、

20

(2) 該三環部分の環Bが、N、O、およびSから選択される1、2または3のヘテロ原子、望ましくはNを有する、

式Iの化合物もまた望ましい。

【0026】

式Iの範囲内の望ましい本発明の化合物は、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー、もしくはプロドラッグエステル、あるいはその医薬的に許容される塩または水和物(hydrates)を含み、その中で、

Zは5から6員ヘテロアリールまたはヘテロシクロ基であり、各基は同一または異なる、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_c 、 NR_aR_b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 CO_2R_a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{S})\text{OR}_b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{pR}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される、1、2または3の基で置換されており;

30

R_a および R_b は同一または異なって、各々、(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか;または(ii)可能なら結合する原子とともに R_a が R_b と一緒になってヘテロアリール環またはヘテロシクロ環を形成し;および、

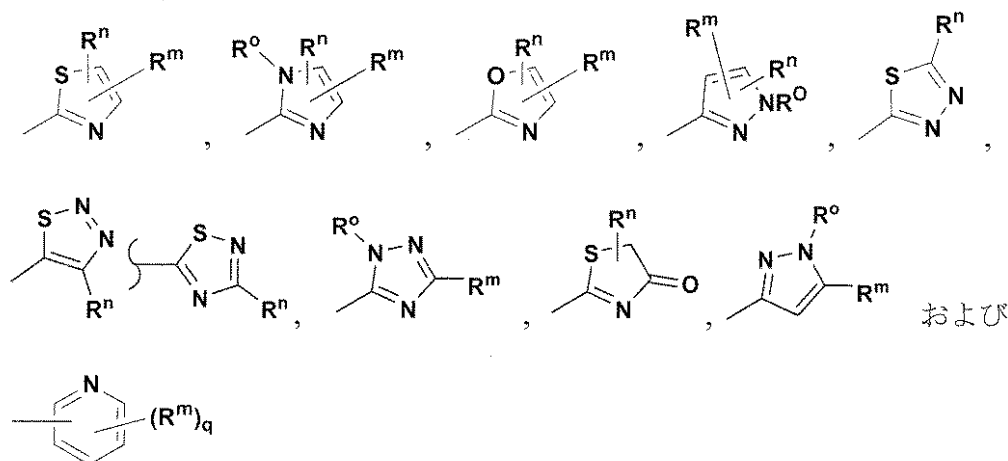
各々の R_c は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択される。

40

【0027】

より望ましくは、Zは:

【化 4 9】



10

から選択され;

R^m および R^n は同一または異なって、各々、上記のZにおけるヘテロアリール置換基のいずれかから独立して選択され、望ましくは、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-\text{COR}_1^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_1^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、置換アルキル、アリール- $\text{NHC}(\text{O})$ -アリール、アリール、アリールアルキル、 CH_2OH 、 $-\text{SR}_1^a$ 、 $\text{S}(\text{O})1-2\text{R}_1^c$ 、 $\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 CH_2F 、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、および、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子を有する5から7員ヘテロアリールから選択され;

20

R^o は水素または C_{1-6} アルキルであり;

R_1^a および R_1^b は、同一または異なって、各々、水素、アルキル、置換アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択されるが、但し、 R_1^a および R_1^b は両方ともがアルコキシ、アミノ、または置換アミノではなく;

あるいは R_1^a および R_1^b は、可能なら結合している窒素と一緒にあって、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する、5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し;

30

R_1^c はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択され; および、

q は1または2である。

R_1^c は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択され;

R^o は水素またはアルキルであり; および、

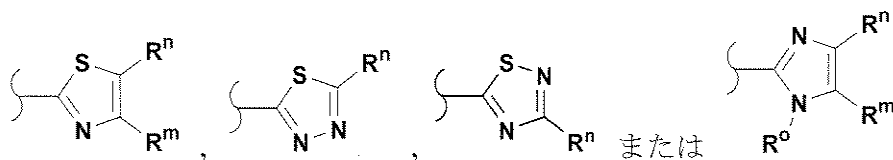
q は1または2である。

【0028】

40

さらに、より望ましくは、Zは、

【化 5 0】



から選択され;

R^m および R^n は同一または異なって、各々が、水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} アルキル、

50

CF₃、CH₂OH、-SR₁^a、N(R₁^a)(R₁^b)、CH₂F、シアノ、およびC₃₋₆シクロアルキルから独立して選択され;

R₀は水素またはC₁₋₆アルキルであり;および、

R₁^aおよびR₁^bは同一または異なって、各々が、水素、C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから独立して選択される。

【0029】

他の望ましい態様において、R^mは水素、C₁₋₄アルキル、フェニル、CO₂アルキル、ナフチル、キノリニル、および-C(R¹⁸)(R¹⁹)-Tから選択され、ここで、ナフチル基またはキノリニル基は、水素、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ペルフルオロ置換C₁₋₄アルキル(例えばCF₃)、シアノ、ニトロ、-C(O)NHR²²(ここでR²²は適宜置換され得るフェニルである)、およびハロゲンからなる群から選択される1以上の置換基により置換されており;

Rⁿは水素、ブromo、クロロ、およびCH₃から選択され;

Tはシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリール環から選択され、ここで、各環は0から4のR²⁰および0から1のR²¹により置換されており;

R¹⁸およびR¹⁹は同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、NR^aR^b、およびCHOから独立して選択されるか;あるいは、

R¹⁸およびR¹⁹は結合して=Oまたは二重結合を形成し、ここで、二重結合に結合した炭素は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、またはアリールにより置換されており;および、

R²⁰およびR²¹は同一または異なって、各々が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シアノ、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロシクロカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、ニトロ、オキソ、NR₁^aR₁^b、CHO、CO₂アルキル、CONR₁^aR₁^b、CH₂NR₁^aR₁^b、CO₂H、CH₂OH、CH₂NHC(O)R₁^c、NHCOR₁^c、NHCONR₁^aR₁^b、NHSO_pR₁^c、-SO₂NR₁^aR₁^b、NR_aSO₂NR₁^aR₁^b、and NR_aSO_pR₁^cから独立して選択されるか;あるいは、

隣接する原子上にあるR⁷およびR⁸は、一緒になって、適宜置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成することができる。

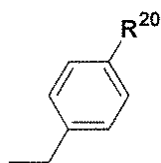
【0030】

より望ましい態様において、

RⁿはHであり;

R^mは、

【化51】



であり;

R¹⁸およびR¹⁹は同一または異なって、各々が水素、ハロゲン、およびヒドロキシから独立して選択されるか;あるいはR¹⁸およびR¹⁹は結合して=Oを形成し;および、

R²⁰は、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ピリミジン、イソキサゾール、ピラゾール、およびピリジンから選択され、ここで、該C₁₋₄アルコキシ、ピリミジン、イソキサゾール、ピラゾール、またはピリジン基は、水素、モルホリニル、C₁₋₄アルコキシ、およびC₁₋₄アルキルにより置換されているか;

10

20

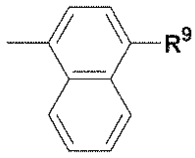
30

40

50

あるいは、 R^m は

【化 5 2】



および $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択され;および、

R^9 はメチル、 CF_3 、フルオロ、クロロ、およびプロモから選択される。

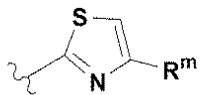
10

【 0 0 3 1】

さらに望ましい態様において、

Zは

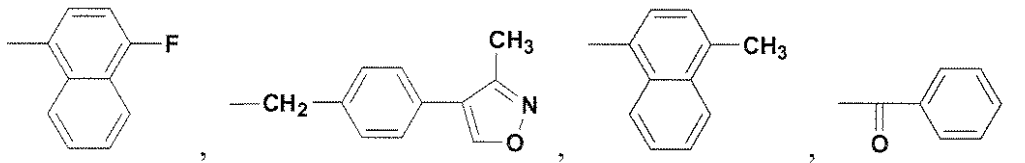
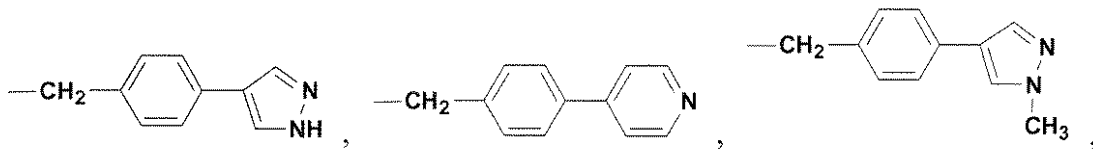
【化 5 3】



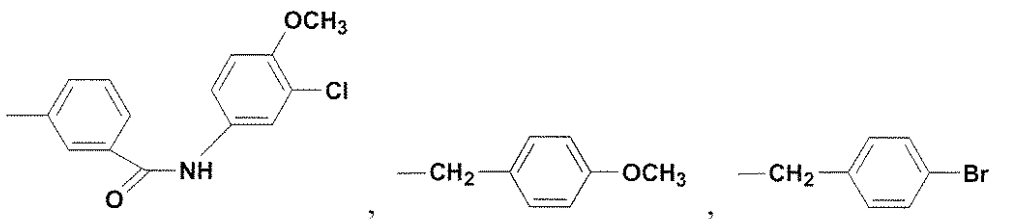
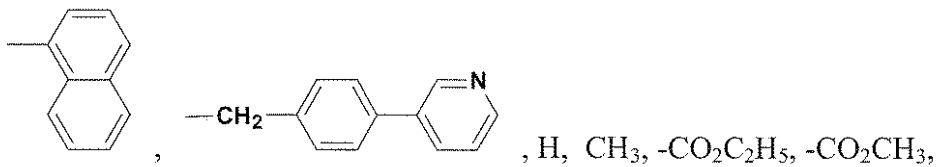
[式中、 R^m は

【化 5 4】

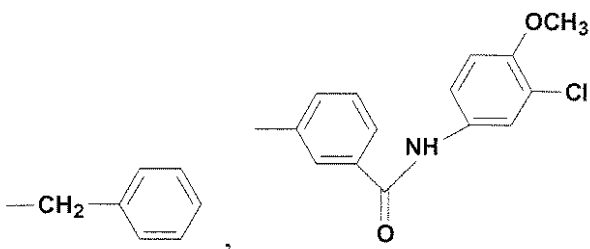
20



30



40

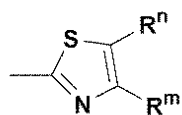


であり;

R^n は $\text{S}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{CH}_3)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、および CH_3 である]であり;

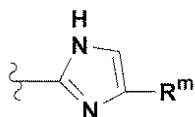
50

Zは、
【化 5 5】



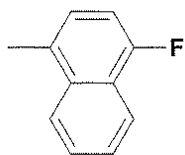
(式中、RⁿはCH₃、R^mはCH₃である)であり；

Zは、
【化 5 6】



10

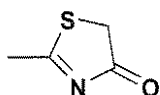
(式中、R^mは、
【化 5 7】



20

またはHである)であり；

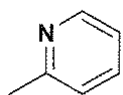
Zは、
【化 5 8】



30

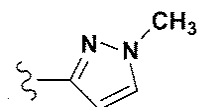
であり；

Zは、
【化 5 9】



であり；

Zは、
【化 6 0】

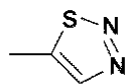


40

であり；

Zは、

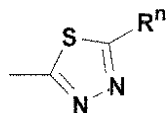
【化 6 1】



であり;

Zは、

【化 6 2】

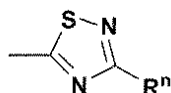


10

[式中、 R^n は CH_3 、 H 、 CF_3 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHEt$ 、 CH_2OH 、 S (メチル)、 N (メチル) $_2$ 、 CH_2F 、シアノ、エチル、またはシクロプロピルである] であり;あるいは、

Zは、

【化 6 3】



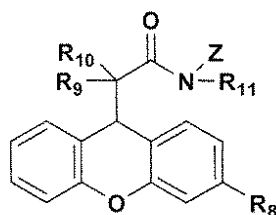
20

(式中、 R^n は CH_3 または H である) である。

【 0 0 3 2】

構造

【化 6 4】



30

を有する化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩もまた望ましく:

[式中、

R_8 はヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-NHC(O)NR_{14}R_{15}$ 、または $-NHC(O)R_{15}$ であり;

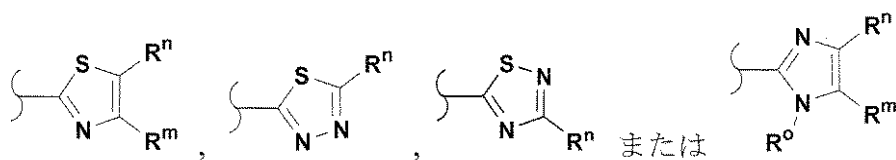
R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々が(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $-S(O)pR_{17}$ 、 $-NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか;あるいは(ii)結合する原子とともに、 R_9 および R_{10} は一緒になってカルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し;

40

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され;および、

50

Zは炭素原子を介してN原子に結合するヘテロアリール環であり、ここでZは望ましくは
【化 6 5】



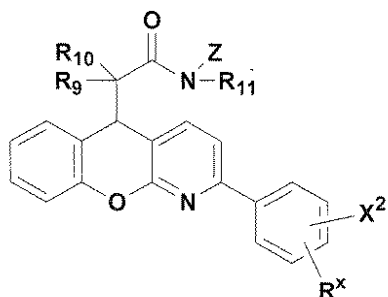
であり、 R^n 、 R^m 、および R^o は上記と同義である】。

【 0 0 3 3 】

10

さらに、構造

【化 6 6】



20

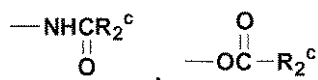
の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、あるいはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩が望ましい:

[式中、

X^2 はハロゲン、アルコキシ、H、またはアルキルであり;

R^x はH、 $C(O)NR_2^a R_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、

【化 6 7】



30

$-NHSO_2R_2^c$ 、アリーール、アリーールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノであり;

R_2^a および R_2^b は同一または異なって、各々が、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択され;

あるいは R_2^a および R_2^b は、可能なら結合している窒素と一緒に、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する、5、6または7員ヘテロアリーール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し;

40

R_2^c は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリーール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリーールから選択され;

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリーール、およびヘテロアリーールから独立して選択されるか;あ

50

るいは、(ii)結合している原子とともに、 R_9 および R_{10} が一緒になって、カルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し;および、

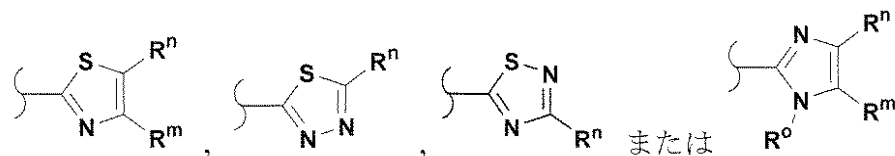
R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択される]。

【0034】

より望ましい態様において、Zは炭素原子を介してN原子に結合するヘテロアリール環であり、ここで、Zは望ましくは

【化68】

10



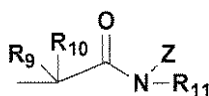
であり、 R^n 、 R^m 、および R^o は上記と同義である。

【0035】

(1)

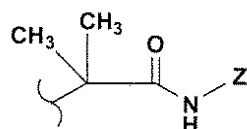
【化69】

20



が

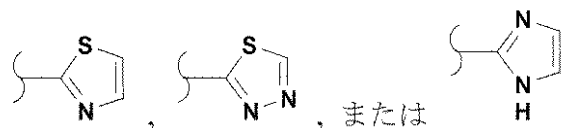
【化70】



30

(式中、Zは、

【化71】

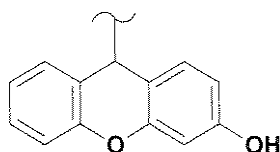


であり;

該三環部分は、

【化72】

40

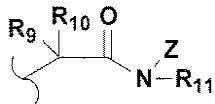


である)である式Iの化合物;および、

(2)

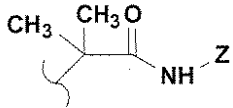
50

【化 7 3】



が

【化 7 4】

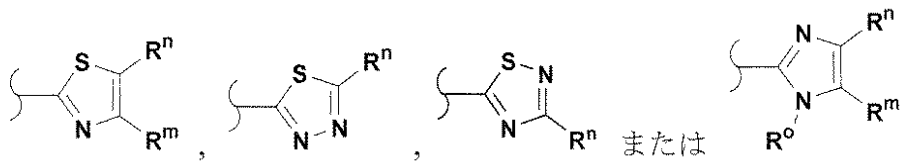


10

であり；

Zが、

【化 7 5】

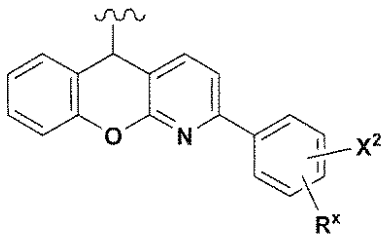


20

であり、 R^n 、 R^m 、および R^o が上記と同義であり；

該三環部分が

【化 7 6】

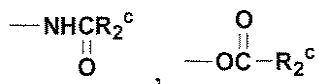


30

であり、

 X^2 がハロゲン、アルコキシ、H、またはアルキルであり；および、 R^x がH、 $C(O)NR_2^a R_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、

【化 7 7】



40

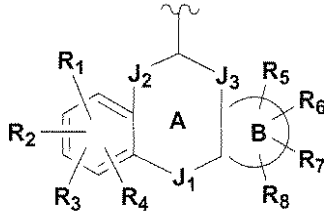
- $NHSO_2 R_2^c$ 、アリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノである(ここで、 R_2^a 、 R_2^b および R_2^c は以下で定義されるとおりである)；

式Iの化合物もまた望ましい。

【0036】

他の望ましい態様において、

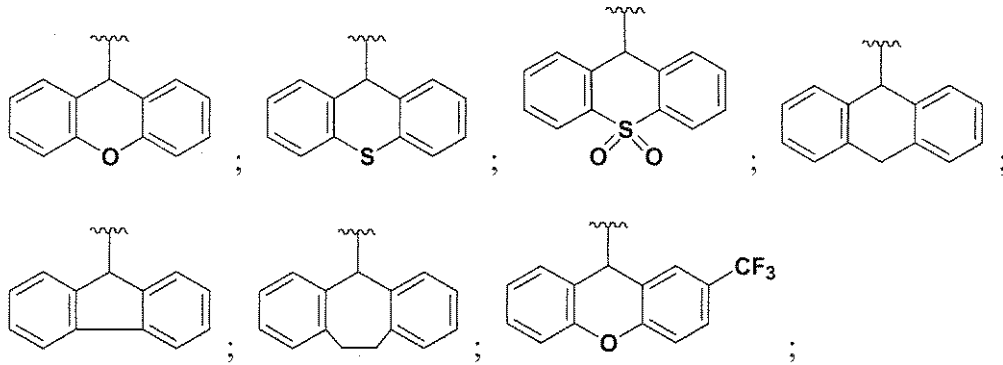
【化 7 8】



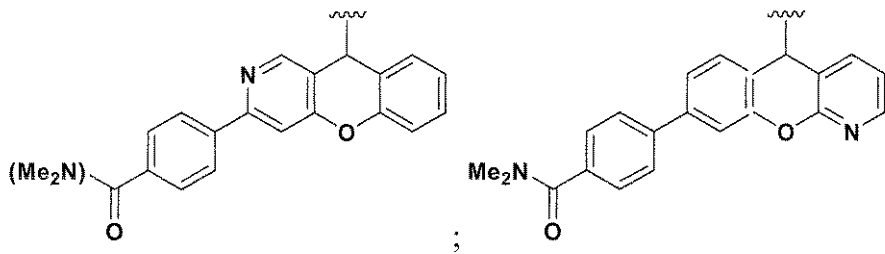
は、

【化 7 9】

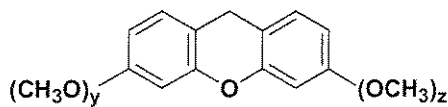
10



20

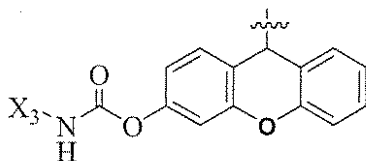


30



(式中、zは0または1であり、yは0または1である)；

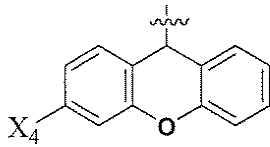
【化 8 0】



40

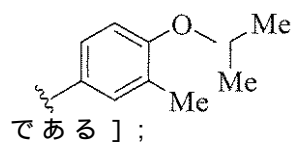
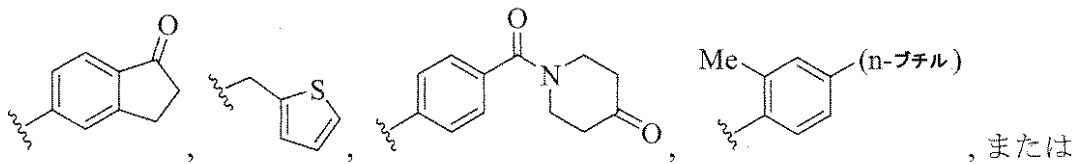
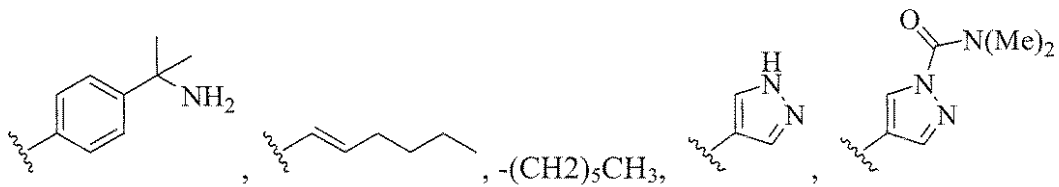
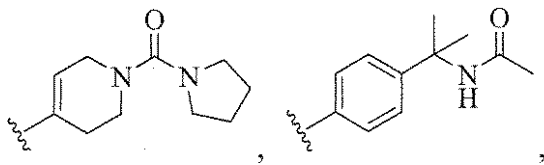
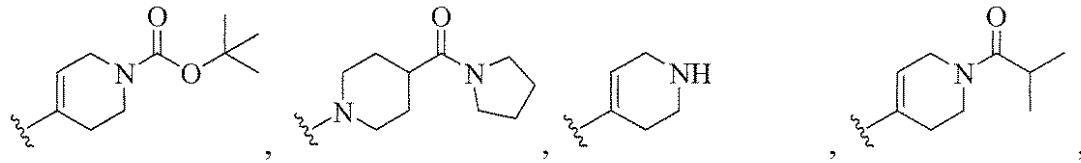
[式中、 X_3 はベンジル、 $(CH_2)_3CH_3$ 、エチル、 CH_2 (2-フリル)、シクロヘキシル、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_2$ (フェニル)、 CH_2 (2-チエニル)、 CH_2 (4-フルオロフェニル)、tert-ブチル、 $CH(C H_3)$ エチル、 $(CH_2)_2$ (4-メトキシフェニル)、4-メトキシフェニル、または CH_2 (シクロヘキシル)である]；

【化 8 1】

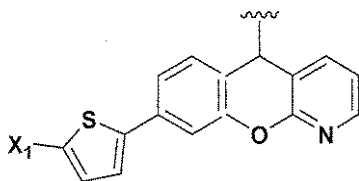


[式中、 X_4 は NHC(O)O (シクロヘキシル)、 NHC(O)O (メチル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 C(O)NHCH_2 (フェニル)、 C(O)CH_3 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{CH}_2)_2\text{(N-ピロリジニル)}$ 、

【化 8 2】

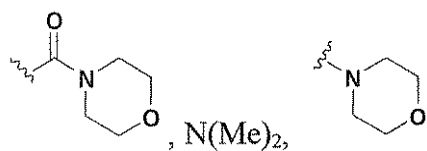


【化 8 3】



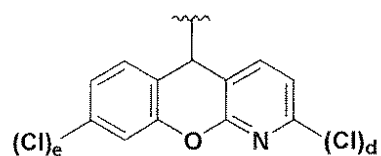
(式中、 X_1 は、 CO_2H 、

【化 8 4】



または $C(O)CH_3$ である) ;

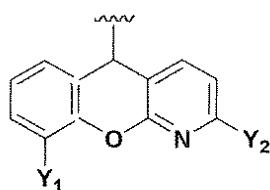
【化 8 5】



10

(式中、 d は0または1であり、 e は0または1である) ;

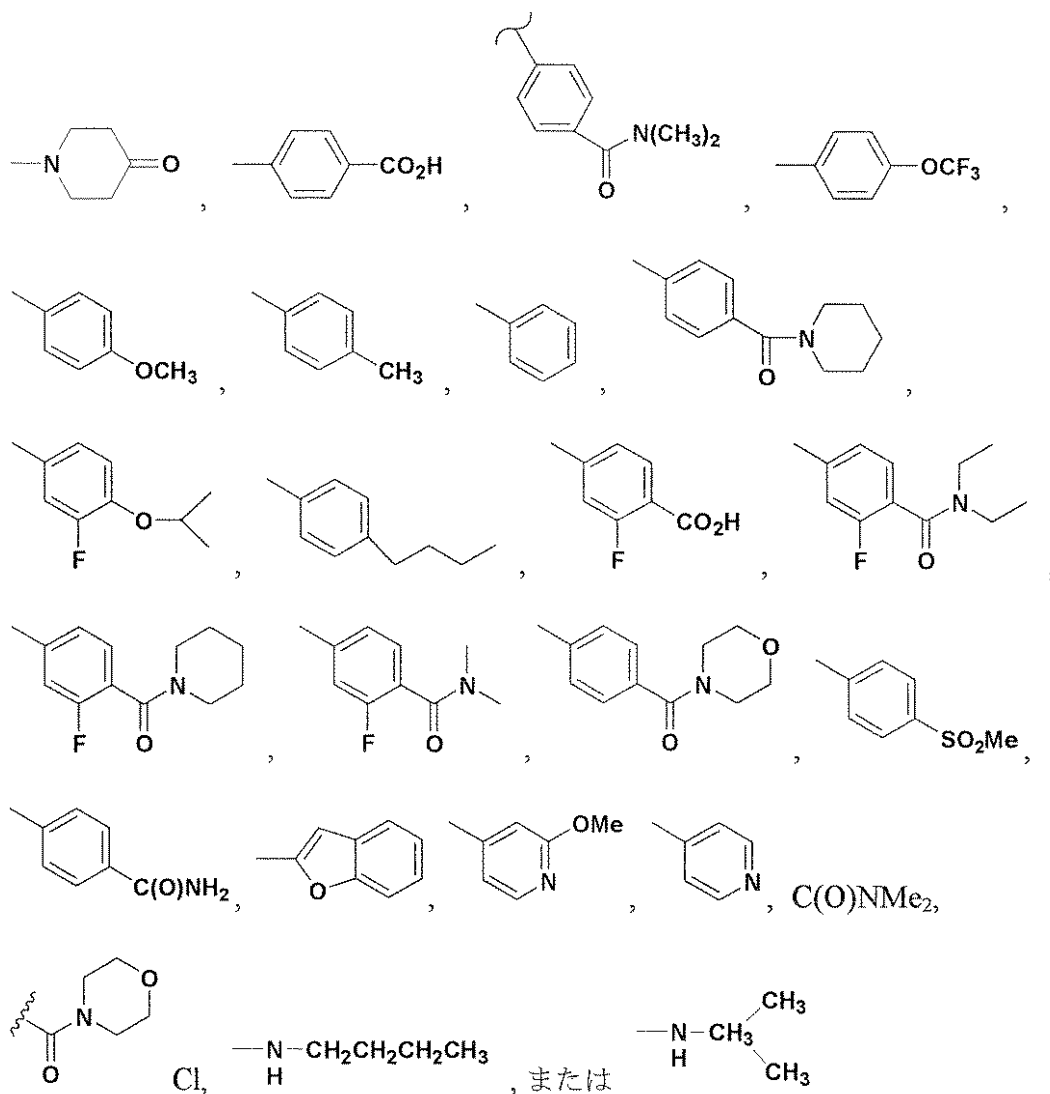
【化 8 6】



20

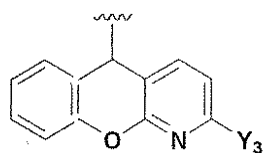
(式中、 Y_1 は水素またはハロゲンであり ; Y_2 は $-OCH_3-N(CH_3)_2$ 、

【化 8 7】



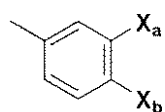
である)；

【化 8 8】



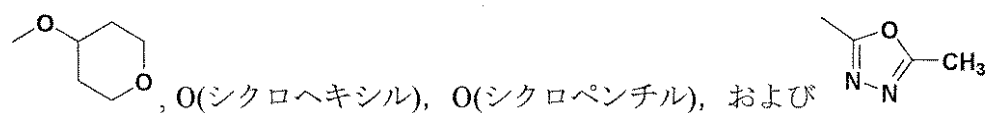
[式中、 Y_3 は、

【化 8 9】



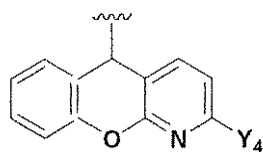
であり、 X_a は水素またはフルオロであり、 X_b はシクロヘキシル、-O(イソプロピル)、ヒドロキシル、水素、-S(エチル)、 SO_2 (エチル)、 SO_2 (イソプロピル)、 $C(O)CH_3$ 、-O(n-プロピル)、 CH_2CO_2H 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 SO_2 (N-モルホリニル)、 $C(OH)Me_2$ 、 $SO_2NHCH_2CH_3$ 、 SO_2NH (シクロプロピル)、 SO_2NH (イソプロピル)、 $CH_2CO_2CH_3$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH(OH)$ (イソプロピル)、 $S(O)CH_3$ 、

【化 9 0】



から選択される] ;

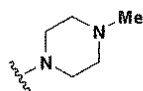
【化 9 1】



10

[式中、 Y_4 は NR_aR_b 、 NEt_2 、ピペリジン、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、ピロリジン、 $NHMe$ 、 $NMe(n-Pr)$ 、 $NMe(Bn)$ 、

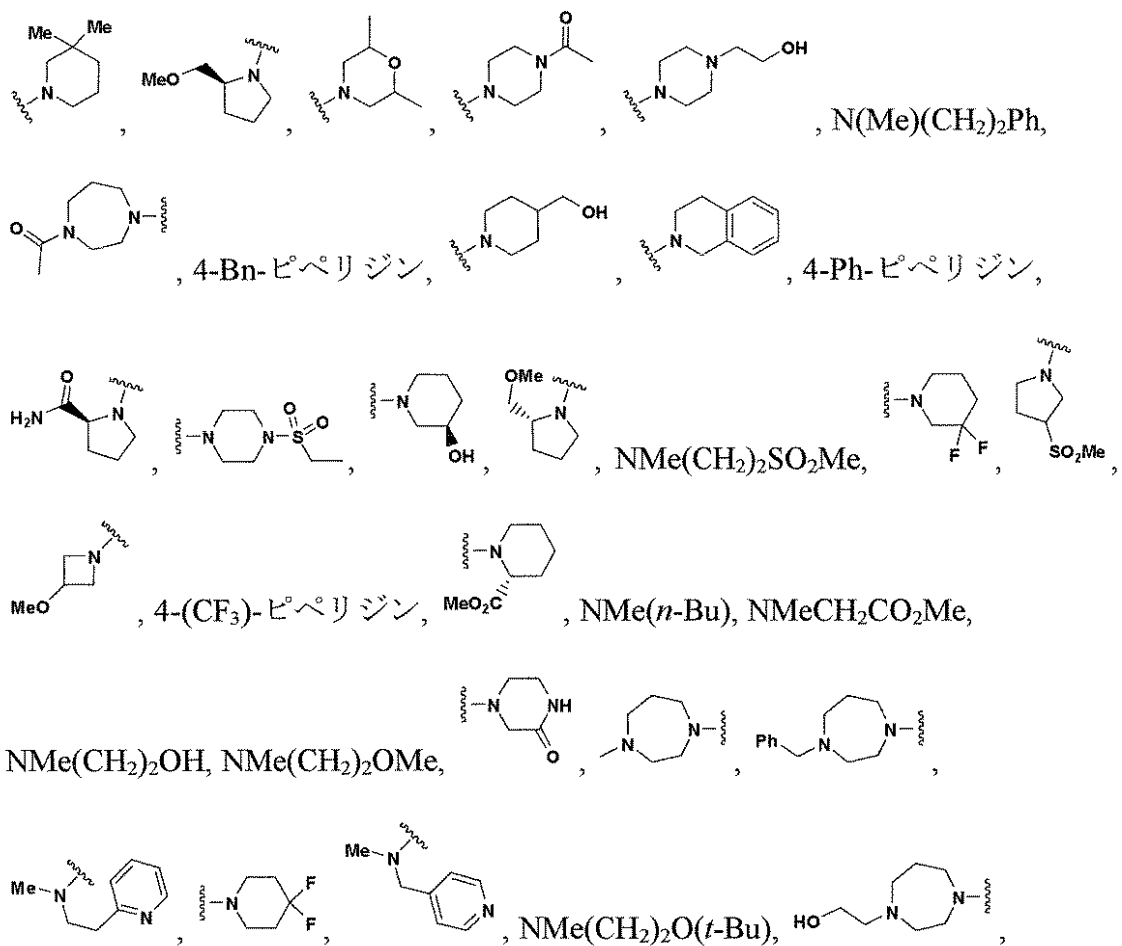
【化 9 2】



20

、モルホリン、 $NMe(i-Pr)$ 、 NEt_2 、 NMe_2 、ピペリジン、 NEt_2 、 NEt_2 、ピペリジン、ピペリジン、ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CN$ 、4-Me-、ピペリジン、4-OH-ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ 、

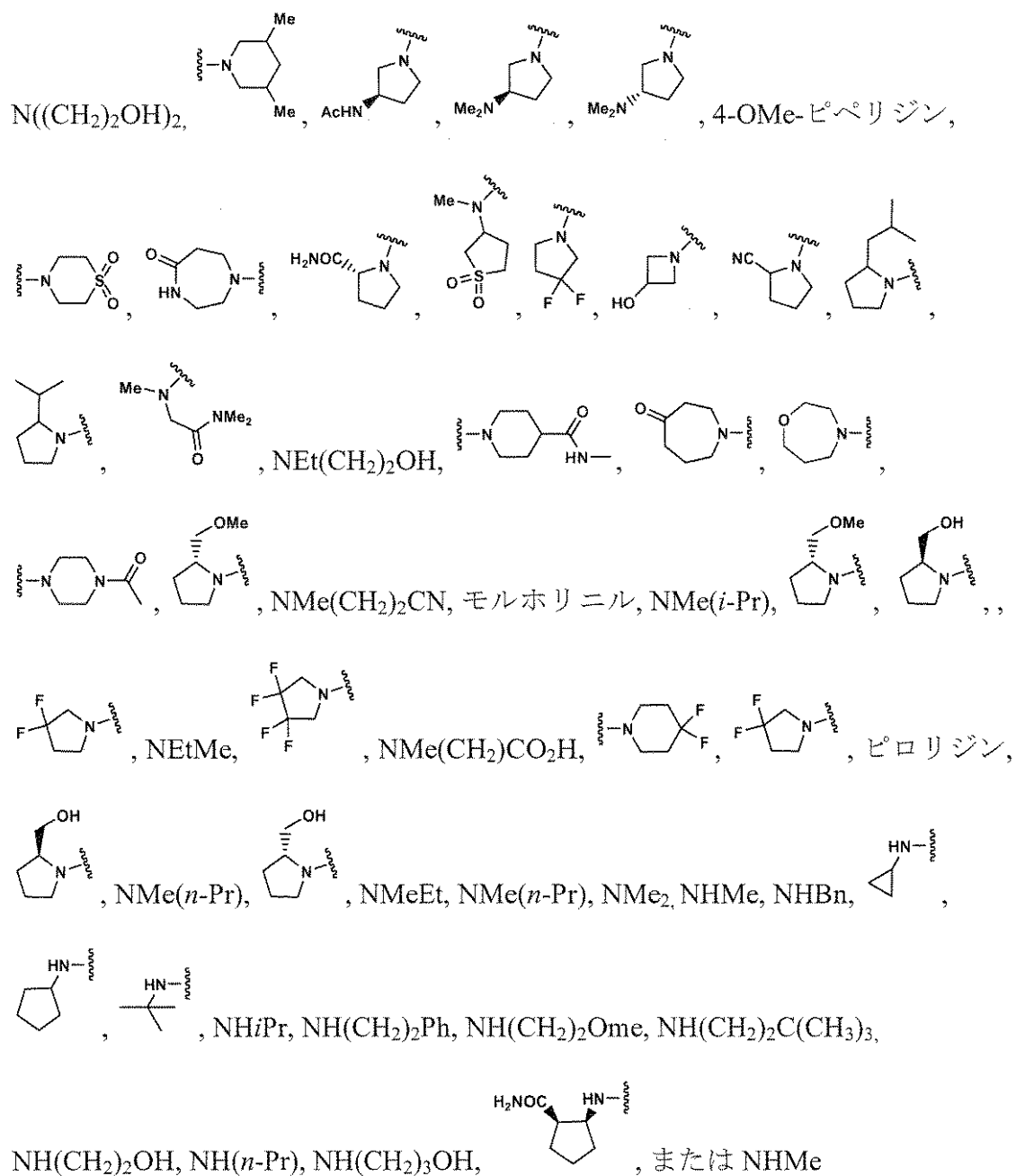
【化 9 3】



10

20

【化 9 4】



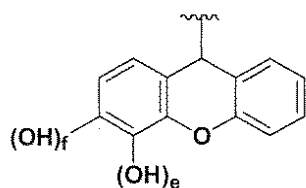
10

20

30

である] ;

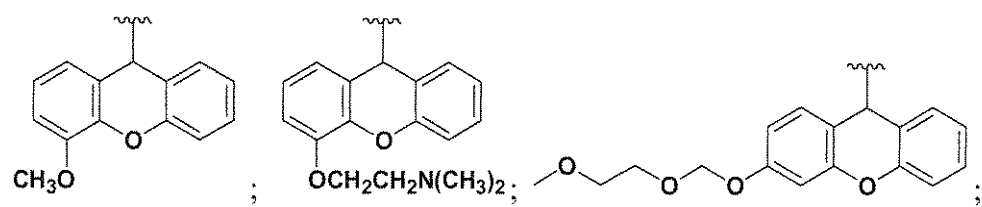
【化 9 5】



40

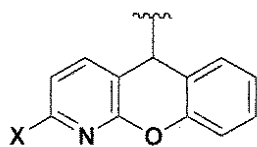
(式中、eは0または1であり、fは0または1であり、但し、eおよびfのうち1つだけが1であり得る) ;

【化 9 6】



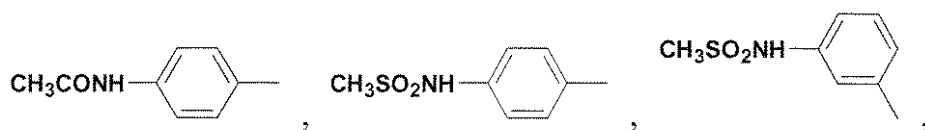
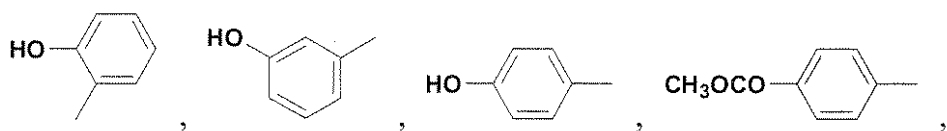
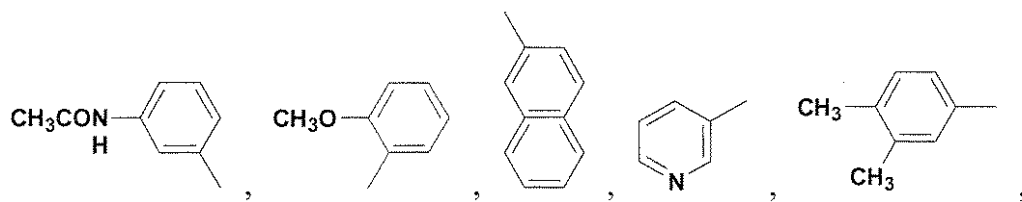
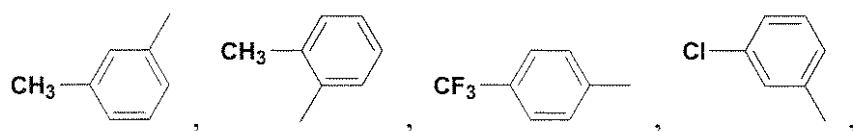
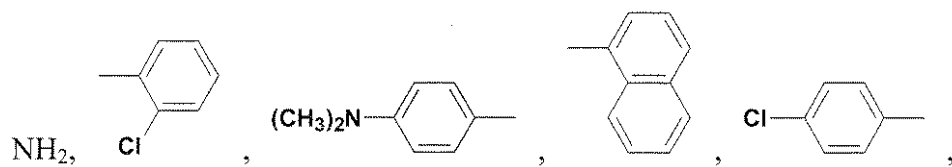
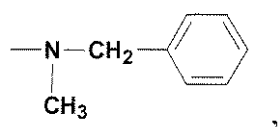
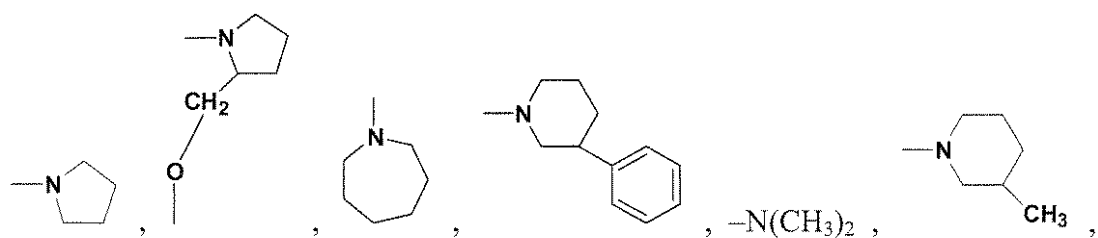
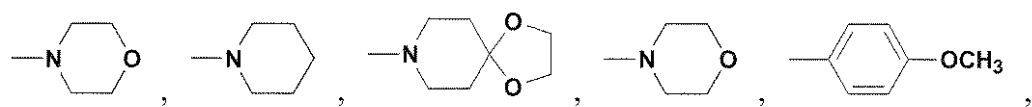
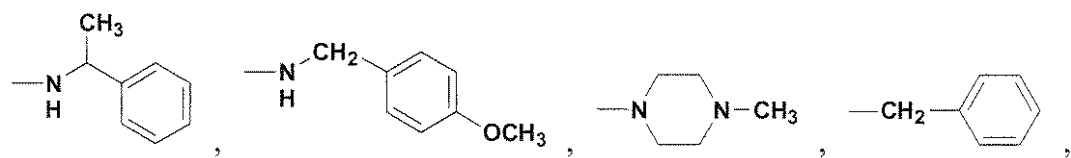
【化 9 7】

10



(式中、Xは、

【化 9 8】



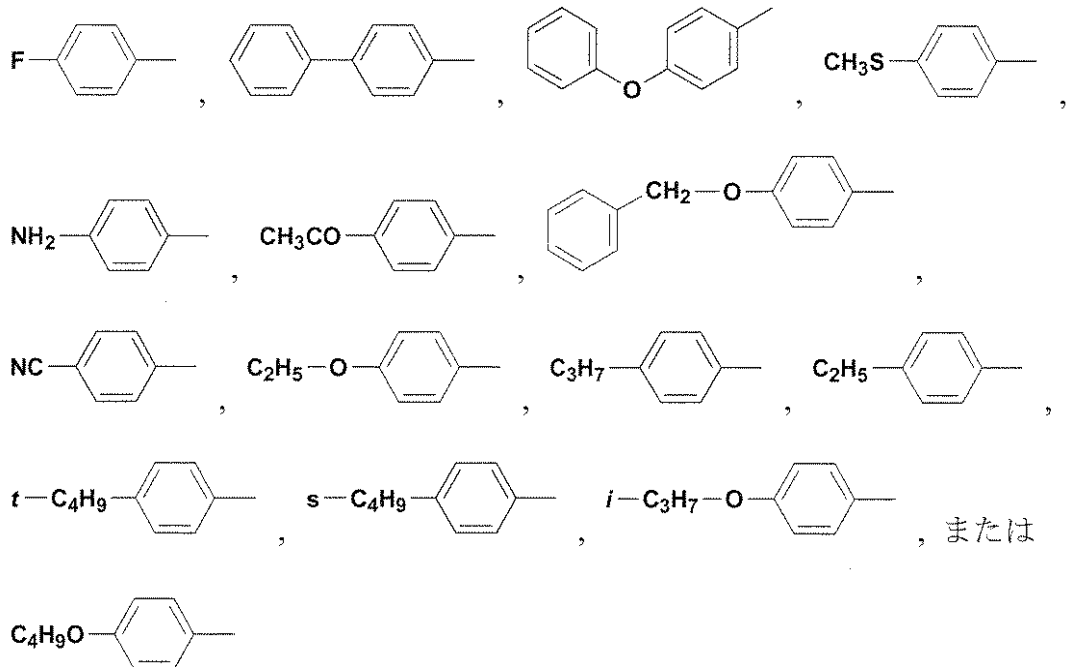
10

20

30

40

【化 9 9】

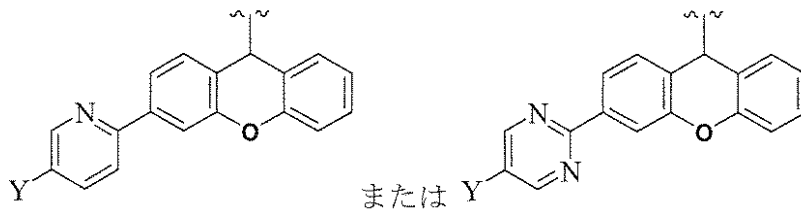


10

20

;および、

【化 1 0 0】



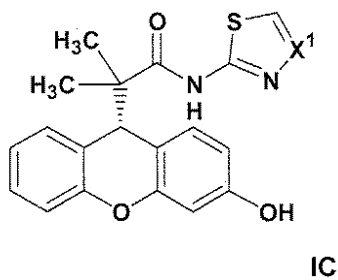
30

[式中、YはC₁₋₆アルキル、C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、COOH、またはOC₁₋₆アルキルである]
 である。

【 0 0 3 7】

構造

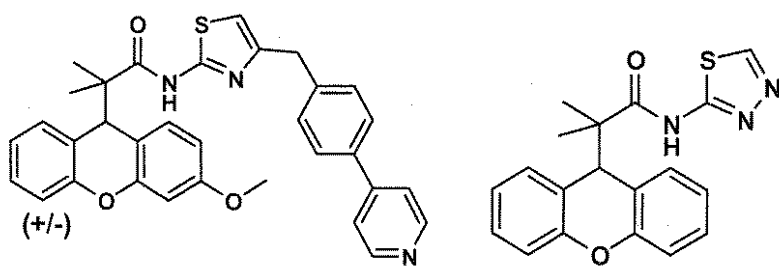
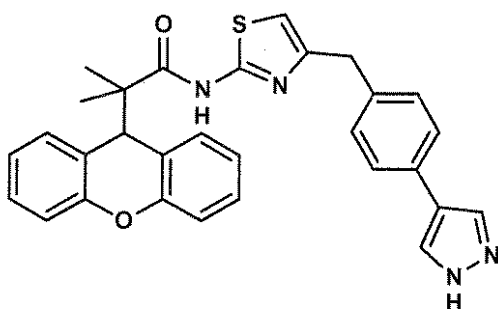
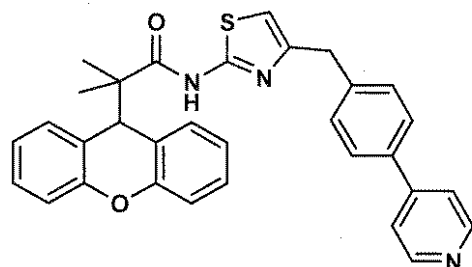
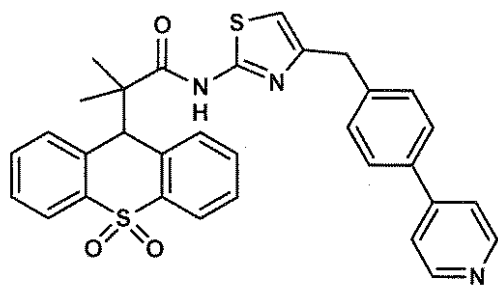
【化 1 0 1】



40

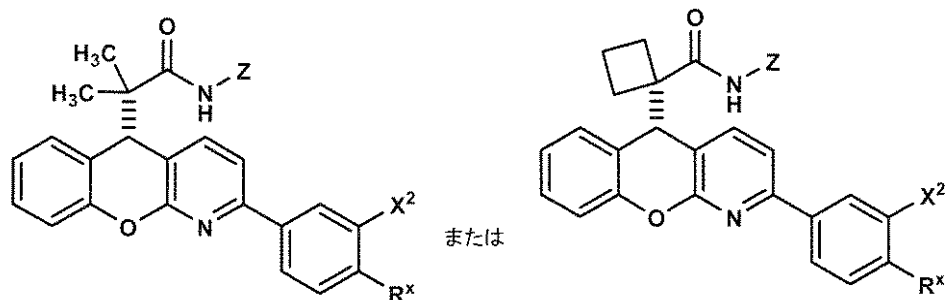
X¹ = CH、または、X¹ = N、

【化 1 0 2】



の化合物、および、構造

【化 1 0 3】

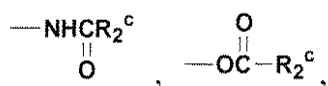


10

[式中、

X²はハロゲン、アルコキシ、H、またはアルキルであり；R^xはH、C(O)NR₂^aR₂^b、OR₂^c、R₂^a、COOH、CF₃、

【化 1 0 4】



20

-NHSO₂R₂^c、アリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノであり；

R₂^aは水素、アルキル、置換アルキル、C(=O)アルキル、CO₂(アルキル)、SO₂アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；

R₂^bはアルキル、置換アルキル、C(=O)アルキル、CO₂(アルキル)、SO₂アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；

あるいは、R₂^aおよびR₂^bは結合している窒素と一緒にあって、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し；および、

R₂^cはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択される。

ここで、R^a、R^bおよびR^cは以下で定義されるとおり、望ましくはC(O)NR^aR^b、アルコキシあるいはアルキルである]

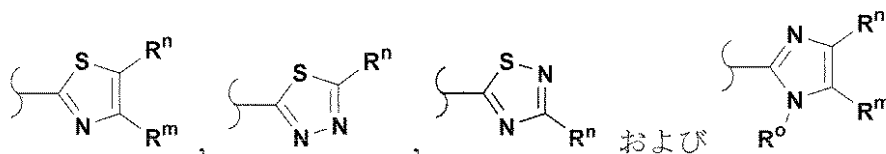
の化合物が最も望ましい。

【0 0 3 8】

さらに、より望ましくは、Zは、

【化 1 0 5】

40



から選択され；

R^mおよびRⁿは同一または異なって、各々が水素、-C(O)N(R₁^a)(R₁^b)、C₁₋₆アルキル、CF₃、CH₂OH、-SR₁^a、N(R₁^a)(R₁^b)、CH₂F、シアノ、およびC₃₋₆シクロアルキルから独立して選択され；

50

R^o は水素または C_{1-6} アルキルであり; および、

R_1^a および R_1^b は同一または異なって、各々が水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択される。

【0039】

R-エナンチオマーよりS-エナンチオマーが最も望ましい。

【0040】

最も望ましい R^x は4位であり、 R^x は第三級アミド(すなわち、 $R^x = C(O)NR^aR^b$)、アルコキシ、またはアルキルである。

【0041】

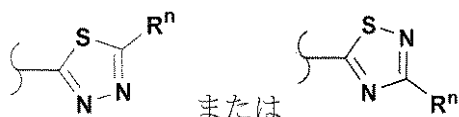
$X^2 = F$ がより望ましい。

10

【0042】

Zが、

【化106】



であり、 R^n が CH_3 、 H 、 CF_3 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHEt$ 、 CH_2OH 、 S (メチル)、 N (メチル) $_2$ 、 CH_2F 、シアノ、エチル、またはシクロプロピルである場合がより望ましい。

20

【0043】

本発明の別の態様において、内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、肥満、および新生物疾患(腫瘍性疾患)の治療、ならびに本明細書に記載する他の使用に有用な医薬組成物であって、治療上の有効量(使用に依存)の本発明の式(1)の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物が提供される。

【0044】

さらに別の態様において、本発明は、内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、代謝性疾患(糖尿病および/または肥満)、および新生物疾患(腫瘍性疾患)を治療する方法を提供する。グルココルチコイド受容体によりその転写が刺激または抑制される遺伝子の発現産物に関連する疾患、またはAP-1および/またはNF- κ B誘導性転写に関連する疾患、あるいはAP-1および/またはNF- κ B依存性遺伝子発現に関連する疾患であって、該疾患がAP-1および/またはNF- κ B(特にAP-1)の調節制御下にある遺伝子の発現に関連する(炎症性疾患および免疫疾患、ならびに後述する障害を含む)疾患であり、治療上の有効量の本発明の式(1)の化合物を、患者に投与する段階を含む。

30

【0045】

本発明の別の態様は、グルココルチコイド受容体によりその転写が刺激または抑制される遺伝子の発現産物に関連する疾患もしくは障害を治療する方法、またはAP-1および/またはNF- κ B(特にAP-1)誘導性転写に関連する疾患または障害を治療する方法、あるいはAP-1および/またはNF- κ B(特にAP-1)依存性遺伝子発現に関連する疾患または障害を治療する方法であって、該疾患がAP-1および/またはNF- κ B(特にAP-1)の調節制御下にある遺伝子の発現に関連する(例えば炎症性障害および免疫障害、癌および腫瘍障害、例えば固形腫瘍、リンパ腫および白血病、ならびに菌状息肉症などの真菌感染症)方法に関する。

40

【0046】

本明細書において、用語「GR転写活性化に関連する疾患」は、その転写がGRにより転写活性化される遺伝子の転写産物に関連する疾患を表す。そのような疾患には、限定はされ

50

ないが：骨粗鬆症、糖尿病、緑内障、筋減少、顔面腫脹、人格変化、高血圧、肥満、うつ病、およびAIDS、創傷治癒の症状、一次性または二次性副腎皮質不全、およびアジソン病が含まれる。

【 0 0 4 7 】

本明細書において、用語「治療」(treat、treating、treatment)は、どんな文法形式でも、予防、低減、改善、部分的もしくは完全な緩和、あるいは、疾患、障害もしくは症状の治癒を表し、ここで、予防とは、そのような疾患、障害もしくは症状が進行する危険性がある人の治療を示す。

【 0 0 4 8 】

本明細書において、用語「グルココルチコイド受容体」および「GR」は、グルココルチコイドを結合して転写を刺激または抑制する転写因子の核内ホルモン受容体(「NHR」)ファミリーのメンバーか、あるいはGR- のいずれかを表す。

【 0 0 4 9 】

本明細書において、これらの用語は任意の供給源に由来するグルココルチコイド受容体を表し、限定はされないが：ヒトグルココルチコイド受容体(Weinberger, et al., Science, 228:740-742 (1985)、およびWeinberger, et al., Nature, 318:670-672 (1986)に開示)；ラットグルココルチコイド受容体(Miesfeld, R., Nature, 312:779-781 (1985)に開示)；マウスグルココルチコイド受容体(Danielson, M. et al., EMBO J., 5:2513に開示)；ヒツジグルココルチコイド受容体(Yang, K. et al., J. Mol. Endocrinol., 8:173-180 (1992)に開示)；マーモセットグルココルチコイド受容体(Brandon, D.D. et al., J. Mol. Endocrinol. 7:89-96 (1991)に開示)；およびヒトGR- (Hollenberg, S.M. et al., Nature, 318:635 (1985)；Bamberger, C.M. et al., J. Clin Invest., 95:2435 (1995)に開示)を包含する。

【 0 0 5 0 】

本明細書において、用語、「AP-1および/またはNF- Bに関連する疾患または障害」は、AP-1および/またはNF- Bの調節制御下にある遺伝子の発現産物に関連する疾患を表す。そのような疾患には、限定はされないが：炎症性および免疫性の疾患および障害；癌および腫瘍障害、例えば固形腫瘍、リンパ腫および白血病など；および菌状息肉症などの真菌感染症が含まれる。

【 0 0 5 1 】

本明細書において用語「炎症性または免疫関連性の疾患または障害」は、炎症成分または免疫成分を有するいかなる症状、疾患あるいは障害をも包含するように用いられ、限定はされないが、以下の症状のそれぞれ：移植片拒絶(例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓(例えば、島細胞)、骨髄、角膜、小腸、皮膚アログラフト、皮膚ホモグラフト(例えば熱傷の治療に用いられる)、心臓弁異種移植、血清病、および異種片対宿主病、自己免疫疾患、例えばリウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、I型およびII型糖尿病、若年性糖尿病、肥満、喘息、炎症性腸疾患(例えばクローン病および潰瘍性大腸炎)、壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenum)、ループス(全身性エリテマトーデス)、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎；湿疹、脂漏症、肺炎症、眼ぶとう膜炎(eye uveitis)、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット症候群またはシェーグレン症候群(ドライアイ/口渇)、悪性または免疫性溶血性貧血、アテローム性動脈硬化(atherosclerosis)、アジソン病(副腎の自己免疫疾患)、特発性副腎不全、自己免疫性多腺性疾患(自己免疫性多腺性症候群としても知られている)、糸球体腎炎、強皮症、モルフェア、扁平苔癬、白斑(vitiligo)(皮膚の色素消失)、円形脱毛症、自己免疫性脱毛症、自己免疫性下垂体機能低下症(autoimmune hypopituitarism)、ギラン・バレー症候群、および肺炎；T-細胞媒介過敏性疾患(T-cell mediated hypersensitivity disease)、例えば接触過敏症、遅延型過敏症、接触性皮膚炎(ツタウルシによるものなど)、蕁麻疹(urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸器系アレルギー(花粉症、アレルギー性鼻炎)およびグルテン過敏性腸症(セアリック病)など；変形性関節症などの炎症性疾患、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸促迫症候群、セザリー症候群および、炎症性および/または増殖

10

20

30

40

50

性成分 (proliferatory component) を有する血管疾患 (例えば再狭窄、狭窄およびアテローム性動脈硬化) が含まれる。炎症性または免疫関連性の疾患または障害には、限定はされないが: 内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、癌関連高カルシウム血症、若年性リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性通風性関節炎、外傷後変形性関節症 (post-traumatic osteoarthritis)、変形性関節症の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ性心炎、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎 (bullous dermatitis herpetiformis)、重症多形性紅斑、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏性反応、アレルギー性結膜炎 (allergic conjunctivitis)、角膜炎、眼帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス (symptomatic sarcoidosis)、劇症または播種性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、後天性 (自己免疫性) 溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、実質臓器 (solid organ) 移植片拒絶、敗血症も含まれる。望ましい治療には、移植片拒絶、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、乾癬および慢性肺疾患の治療が含まれる。

10

【0052】

従って、本発明の一態様は、内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、新生物疾患 (腫瘍性疾患) および代謝性疾患から選択される疾患または障害を治療する方法であって、治療が必要な患者に、請求項1に記載の化合物を治療上の有効量を投与することを含む方法である。

20

【0053】

望ましい態様において、該疾患または障害は、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、骨髄、角膜、小腸、皮膚アログラフト、皮膚ホモグラフト、心臓弁異種移植の移植片拒絶、血清病、および異種片対宿主病、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenum)、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、脂漏症、肺炎症、眼ぶとう膜炎、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット症候群またはシェーグレン症候群、悪性または免疫性溶血性貧血、アテローム性動脈硬化、アジソン病、特発性副腎不全、自己免疫性多腺性疾患、糸球体腎炎、強皮症、モルフェア、扁平苔癬、白斑、円形脱毛症、自己免疫性脱毛症、自己免疫性下垂体機能低下症 (autoimmune hypopituitarism)、ギラン・バレー症候群、および肺炎; 接触過敏症、遅延型過敏症、接触性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸器系アレルギー、花粉症、アレルギー性鼻炎およびグルテン過敏性腸症、変形性関節症、急性腭炎、慢性腭炎、急性呼吸促迫症候群、セザリー症候群、再狭窄、狭窄およびアテローム性動脈硬化、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、癌関連高カルシウム血症、若年性リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性通風性関節炎、外傷後変形性関節炎、変形性関節症の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ性心炎、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥離性皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏性反応、アレルギー性結膜炎 (allergic conjunctivitis)、角膜炎、眼帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス (symptomatic sarcoidosis)、劇症または播種性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、後天性 (自己免疫性) 溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、敗血症、および慢性閉塞性肺疾患から選択される炎症性または自己免疫疾患である。

30

40

50

【 0 0 5 4 】

さらにより望ましい態様において、該疾患または障害は、移植片拒絶、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、および乾癬から選択される。

【 0 0 5 5 】

さらに、本発明によると、AP-1誘導性および/またはNF- κ B-誘導性転写(特にAP-1-誘導性転写)に関連する疾患を治療する方法であって、該疾患が進行する危険のある患者に、本発明の式(1)の化合物を治療上の有効量投与して、AP-1誘導性および/またはNF- κ B-誘導性転写(特にAP-1-誘導性転写)のNHR転写抑制を誘導し、それにより該疾患を治療する方法が提供される。

10

【 0 0 5 6 】

本方法において、他の治療剤(例えば後述のもの)を本発明の化合物と一緒に用いてもよい。本発明の方法においては、そのような他の治療剤を、本発明の化合物の投与に先立って、同時に、あるいはその後に投与することができる。

【 0 0 5 7 】

特定の態様において、本発明の化合物は、それらの病因に関係なく、上記に例示される障害の治療、例えば、移植片拒絶、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、およびウイルス感染の治療に有用である。

【 0 0 5 8 】

さらに別の態様において、請求項1に記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、あるいはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩と、免疫抑制剤、抗ガン剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤(anti-vascular hyperproliferation agent)、抗うつ剤、脂質低下薬(lipid-lowering agent)、脂質調節剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤、降圧剤、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆症剤を含む薬剤の併用が意図され、

20

ここで、抗糖尿病剤は1、2、3またはそれ以上のビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR α アゴニスト、PPAR γ /デュアルアゴニスト、SGLT2阻害剤、DP4阻害剤、aP2阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、インスリンおよび/またはメグリチニドであり、

ここで、抗肥満剤は β 3アドレナリン作動薬、リパーゼ阻害剤、 α セロトニン(およびドーパミン)再摂取阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、aP2阻害剤、および/または食欲抑制剤であり、

30

ここで、脂質低下薬はMTP阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上方調節剤(upregulator)、リポキシゲナーゼ阻害剤、またはACAT阻害剤であり、

ここで、降圧剤はACE阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、NEP/ACE阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬および/または α -アドレナリン遮断薬である。

【 0 0 5 9 】

抗糖尿病剤が、1、2、3またはそれ以上のメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロバミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レバグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98および/またはNVP-DPP-728Aであり、

40

抗肥満剤が、オーリストット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソカイン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、および/またはマジンドールであり、

脂質低下薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ビスバスタチン(visastatin)、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、アバシミベ、TS-962、MD-700、コ

50

レスタゲル、ナイアシンおよび/またはLY295427であり、
降圧剤が、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベ
ナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルまたはモエキシプリルであるACE阻害剤；オマ
パトリラート、[S[(R*,R*)]-ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロ
ピル)アミノ]-2,2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸（ゲモパトリラート）またはCG
S 30440であるNEP/ACE阻害剤；イルベサルタン、ロサルタンあるいはバルサルタンである
アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト；ベシル酸アムロジピン、プラゾシンHCl、ペラ
パミル、ニフェジピン、ナドロール、プロプラノロール、カルベジロール、またはクロニ
ジンHClであり、

血小板凝集阻害剤が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールまたは
イフェトロバンであり；

免疫抑制剤が、シクロスポリン、ミコフェノレート、インターフェロン- γ 、デオキシ
スベルゴリン、FK-506または抗-IL-2であり；

抗ガン剤が、アザチオプリン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチ
ン、メトトレキサート、チオテパ、またはカルボプラチンであり；

抗ウイルス剤が、アバカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、またはビ
ダラビンであり；および、

抗炎症剤が、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキ
セン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ピロキシカム、ブ
レドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、または二酢酸トリウムシノロン、
である併用がより望ましい。

【0060】

本発明は、その精神または本質的特性を逸脱しない他の特定の形態に組み込まれうる。

本発明はまた、選択すべき態様と本明細書に記載の本発明の態様の全ての組み合わせも
包含する。ありとあらゆる態様はいずれの他の態様と併用されて本発明のさらなる態様を
説明することができることが理解される。さらに、態様のいずれかの要素は、いずれかの
態様のありとあらゆる他の要素と組み合わせられて、さらなる態様を表すためにある。

【発明を実施するための形態】

【0061】

（製造方法）

本発明の化合物は、有機化学分野の当業者が利用可能な多くの方法によって合成するこ
とができる。本発明の化合物を製造するための一般合成スキームを以下に記載する。これ
らのスキームは例示であって、本明細書に開示する化合物を製造するために当業者が使用
することのできる実行可能な技法を限定しようとするものではない。本発明の化合物を製
造するための異なる方法は当業者には明白であるだろう。また、合成時のさまざまな段階
を別の順序で実施して目的とする化合物または化合物群を得てもよい。一般スキームに記
載の方法により製造される本発明の化合物の例を、後述の製造例および実施例の項に記載
する。例示の化合物は、通常、ラセミ混合物として製造される。ホモキラルな実施例の製
造は、当業者に公知の技法により実施されうる。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相
プレパラティブHPLCによるラセミ生成物（racemic product）の分離により製造され得る
。あるいは、例示の化合物は、鏡像異性的にリッチにされた生成物を得ることが知られて
いる方法により製造され得る。これらの例として、これに限定はされないが、変換のジア
ステレオ選択性を制御するのに用いるラセミ中間体へのキラル補助基官能性（chiral aux
iliary functionalities）を導入して、キラル補助基を開裂してエナンチオリッチになっ
た生成物を得る方法などが挙げられる。

スキーム 1

カルボン酸IIとアミンIIIの縮合による生成物Iの形成

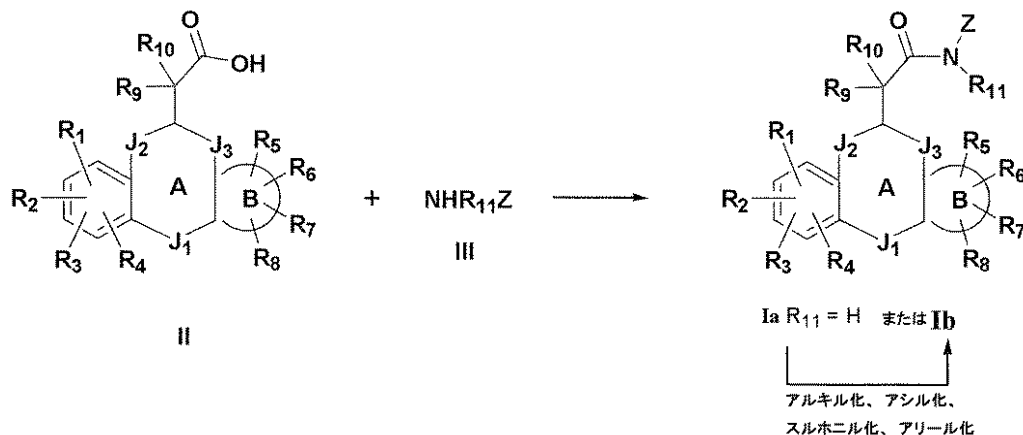
10

20

30

40

【化 1 0 7】



10

【 0 0 6 2】

スキーム 1 は、中間体カルボン酸IIからの本発明の表題の化合物(I)の製造を示す。アミドIは、カルボン酸とアミンの脱水縮合によりカルボキサミドを製造する公知の無数の方法のうちの多くによりIIから調製され得る。例えば、酸IIとアミンの縮合(NR₁₁Z、II I、式中、R₁₁ = H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、アリールまたはヘテロアリール)は、N-ヒドロキシトリアゾール(HOAtまたはHOBtなど)の存在下、水溶性カルボジイミド(EDC)などといった活性化剤でIIを処理し、適当な極性非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなど)中、塩基(望ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、アミンで処理することによりなされ得る。カルボン酸IIもまた、適当な塩素化剤(塩化チオニル、塩化オキサリルなど)での処理により、酸塩化物に変換される。同様に、IIはフッ素化剤(例えばシアヌル酸フッ化物)への暴露によりフッ化アシルに変換される。次いで、ハロゲン化アシル(塩化物またはフッ化物)とアミンIIIの縮合(典型的には、非プロトン性溶媒中において、ピリジンまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で行われる)により、アミドIaが得られる。R₁₁ = H(すなわちIII = NH₂Z)の場合、IIとIIIの縮合(Ia、R₁₁ = H)で一旦生じた生成物は、塩基(炭酸セシウム、水素化ナトリウムなど)の存在下においてアルキル化剤(ハロゲン化アルキル、スルホン酸アルキルなど)でIaを処理することにより、Ib(R₁₁ = アルキル)に変換される。Ia(R₁₁ = H)は、強塩基(水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなど)での処理に続いて、適当なアシル化剤(酸塩化物、クロロホルメートなど)でのアシル化により、Ib(R₁₁ = C(O)アルキル、CO₂アルキル)に変換される。同様に、スルホン化は、塩基およびハロゲン化スルホンで処理することで、Ib(R₁₁ = SO₂アリールまたはSO₂アルキル)を生成する。Ib(R₁₁ = アリール)を生じるIaのアリール化もまた、アミドのパラジウム触媒Nアシル化(例えば、Yin, J.; Buchwald S. Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104およびその引例を参照)、あるいは、アリールボロン酸またはアリールシロキサンによるアミドの銅触媒アリール化(例えば、Lam, P. et al. Synlett 2000, 674-676を参照)によりなされる。

20

30

40

【 0 0 6 3】

スキーム 2 は中間体カルボン酸IIの様々な製造方法を示す。中間体ケトンIVは、還元剤(典型的には、例えば水素化ホウ素ナトリウム/メタノール、あるいは水素化アルミニウムリチウム/ジエチルエーテルまたはTHFなどの金属水素化物)での処理によりアルコールVに還元される。一製造方法において、該アルコールをマロン酸と縮合して、推定される中間体のジカルボン酸の脱炭酸後に、目的の中間体IIを得た(Jones et al. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2843; Beylin et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 953-956.)。該アルコールVをまた、VIで表されるシリルケテンアセタールでも処理した。R₉ = R₁₀ = R₅₀ = R₅₁ = Meの場合、VIは市販品から得ることができる。エステルVIIを生じる、V(J₂ = J₃ = 結合)とVIの縮合は、通常、ルイス酸(例えば三フッ化ホウ素エーテレート(boron trifluoride etherate)、四塩化チタンなど)の存在が必要であり、ジクロロメタンなどの極性

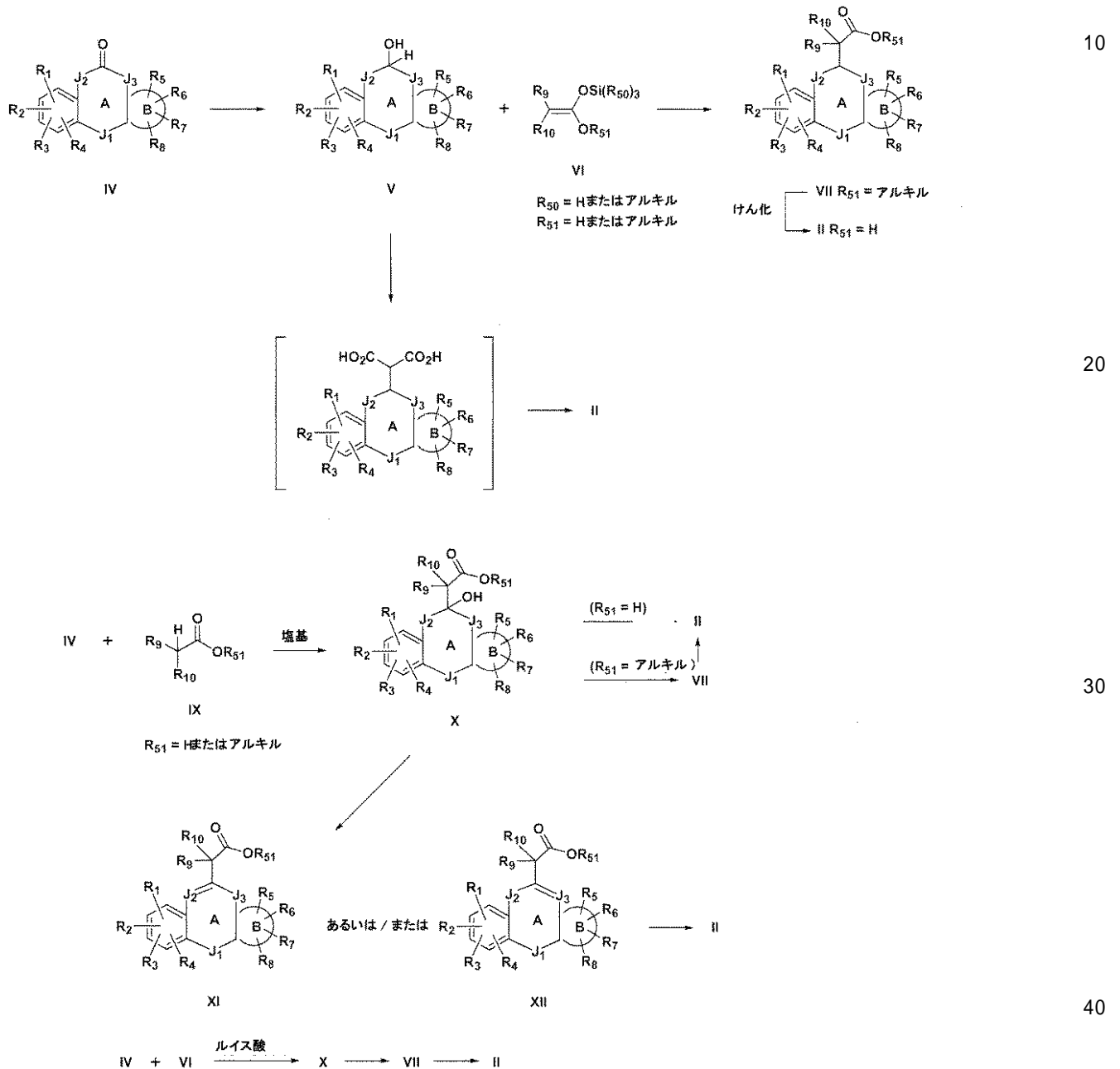
50

で非プロトン性溶媒極性中で行われるのが最の良。例えばメタノール、THF、および/またはDMSOなどといった共溶媒 (co-solvent) が存在している水において、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムにより、エステルVIIからIIへのけん化がなされる。 $R_9 = R_{10} =$ アルキルの場合、エステルVIIの加水分解は、高温で (典型的には80)長時間 (>5時間) 行われるのが最も良い。

スキーム 2

ケトンIVからのカルボン酸IIの製造

【化108】



【0064】

ケトンIVを、また、IXと適当な塩基(リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシリザンまたはカリウムなど)を低温で(-78 から0)処理することにより調製されるエステルIX ($R_{51} =$ アルキル)から得られたエノレートと縮合してエステルXを得てもよい。中間体カルボン酸X($R_{51} =$ H)をカルボン酸IX($R_{50} =$ H)少なくとも2当量の強塩基 (望ましくはリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムジエチルアミド)の最初の処理により調製し、エンジオレート (enediolate) ジアニオンを得てもよい。エンジオレ

ートの調製は、0 から55 で行われることが望ましい。次いで、ケトンIVを用いてインサイチュで調製されたエンジオレートとの縮合により、ヒドロキシ酸X($R_{51} = H$)が得られ得る。 J_2 、 J_3 の一つまたは両方がアルキレンの場合、該中間体アルコールXは容易に脱水されて、不飽和中間体XIおよび/またはXIIを生じる。脱水は、X(J_2 、 $J_3 =$ アルキレン)が、酸性状態(例えば、酸性水溶液(aqueous acid)またはルイス酸(三フッ化ホウ素、四塩化チタンなど)など)に暴露されることにより自然に生じ得る。中間体オレフィンXIおよびXIIを触媒による水素化(典型的には水素ガスの存在下におけるパラジウム炭素)により還元してエステルVII($R_{51} =$ アルキル)を得、上記のようにけん化してカルボン酸IIを得ることができる。また、オレフィンXIおよびXIIがカルボン酸($R_{51} = H$)である場合、触媒による水素化(典型的には水素ガスの存在下におけるパラジウム炭素)により直接的にカルボン酸IIを産生し得る。アルコールXからXIおよび/またはXIIへの脱水が自然に生じない場合、X($R_{51} = H$)がIIに還元され得る。該反応は、プロトン酸(典型的にはトリフルオロ酢酸)存在下において、シラン化合物(典型的にはトリエチルシラン)により行われるのが望ましい。エステルX($R_{51} =$ アルキル)もまた、XからIIへの変換と同じ条件下においてエステルVIIに還元され得る。エステルVIIは、上記の条件下において酸IIに加水分解され得る。

10

20

30

40

50

【0065】

ケトンIVはまた、シリルケテンアセタールVIにより処理されてヒドロキシエステルX($R_{51} =$ アルキル)を産生する。該縮合は、0 において、ジクロロメタン中、ルイス酸(三フッ化ホウ素エーテレートなど)存在下において行われるのが最も良い。ヒドロキシエステルXは単離され、あるいは、インサイチュでエステルVIIに還元され得る。 R_1 - R_4 のいずれか1以上がOHの場合、トリエチルシランを、単離していないヒドロキシエステルXを有する該反応混合物に添加することにより、エステルVIIを得ることができる。あるいは、強プロトン酸(典型的にはトリフルオロ酢酸)およびトリエチルシランを、単離していないヒドロキシエステルXを有する該反応混合物に添加することにより、エステルVIIを得ることができる。次いで、エステルVIIからカルボン酸IIへの変換を、上記のとおり行う。

【0066】

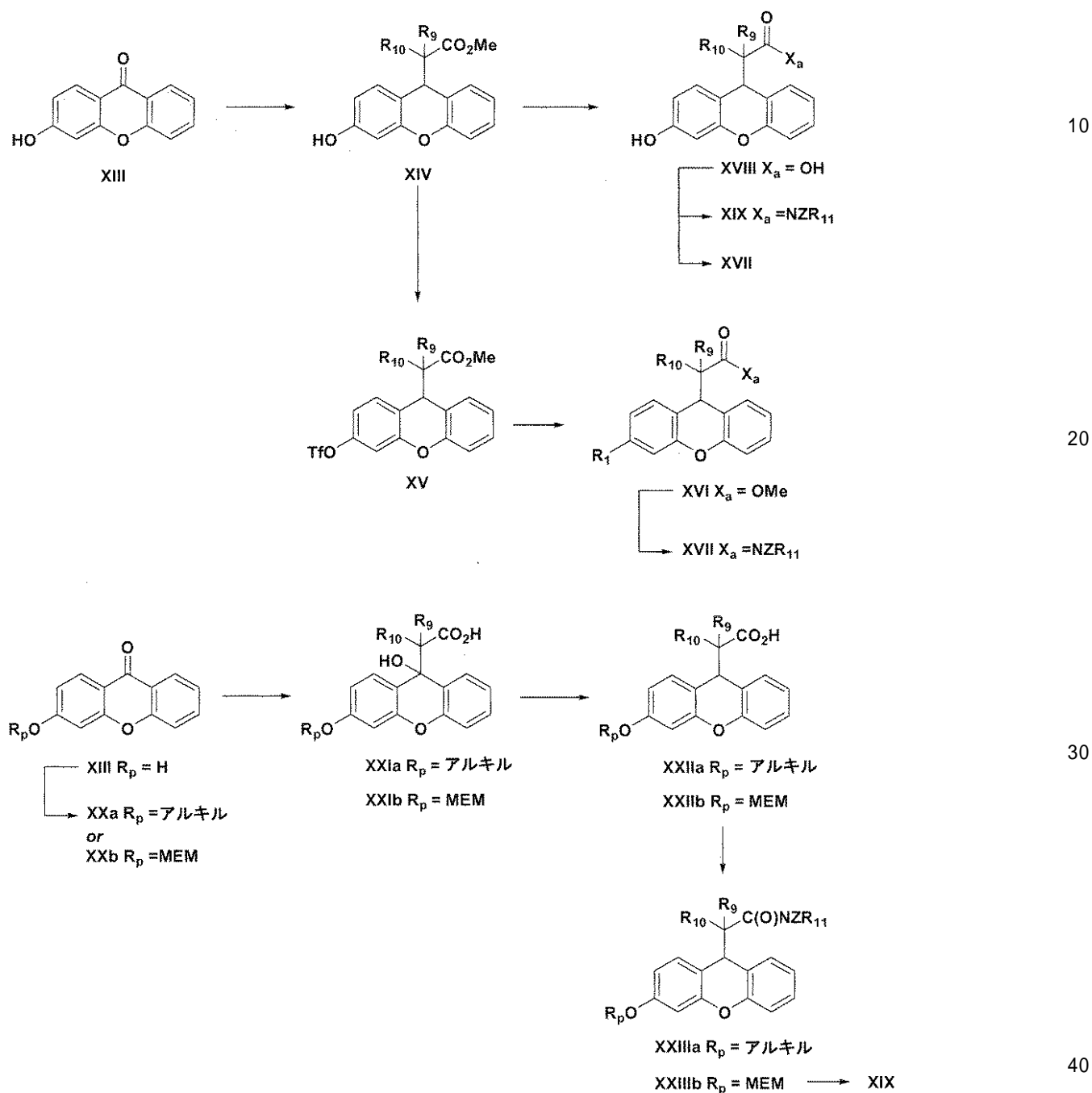
水酸化キサンテンベースの実施例および誘導体の合成をスキーム3に記載する。3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オンXIII(「Sieber linker」, Sieber P. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 6147-6150)は、0 、ジクロロメタン中、適当なルイス酸(望ましくは三フッ化ホウ素エーテレート)存在下において、シリルケテンアセタール(例えば、(1-メトキシ-2-メチルプロプ-1-エニルオキシ)トリメチルシラン(式中、 $R_9 = R_{10} = Me$))での処理により、エステルXIVに変換され得る。続く還元剤(望ましくはトリエチルシラン)の添加により、メチルエステルXIVが得られる。XIVのフェノール性ヒドロキシル基が、多くの異なる方法により誘導体化され得る。好ましい塩基(トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下におけるトリフレート試薬(無水トリフレート、 $PhNTf_2$ など)によるXIVの処理により、アリールトリフレートXVを得て、金属媒介クロスカップリング反応を経る。例えば、スズキカップリングは、高温で(典型的には100)、適当な溶媒または混合溶媒(DMF、トルエン/エタノール、1,4-ジオキサンなど)中、パラジウム触媒(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなど)および水性塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウムなど)の存在下において、アリールボロン酸またはアリールボロン酸エステルによるXVの処理によりなされ、アリール化中間体メチルエステルXVIを産生し得る。 $(R_1 =$ アリール)。該トリフレートはまた、当業者に公知の様々な他の金属媒介クロスカップリング反応を経る(例えば、de Meijere, A., & Diederich, F. (2004). Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. (2nd ed.): John Wiley & Sonsを参照)。VIIからIIの調製に関する上記の条件下におけるエステルXVIのけん化に続いて、IIからIaの調製に関する上記の条件下における縮合により、キサンテン生成物XVIIが得られる。フェノールエステルXIVはまた、IIからVIIの調製に関する上記の条件下において、カルボン酸XVIIIに加水分解され得る。次いで、アミドXIXをIIからIaの調製に関する上記の通りに調製できる。該アミドXVIIはまた、XIVからXVの調製に関する上記のようなトリフレート誘導体への変換、続いて、X

VからXVIの調製に関する上記のようなパラジウム触媒クロスカップリングにより、アミドXIXから調製され得る。

スキーム 3

フェノール性キサンテンおよびその誘導体の製造

【化109】



【0067】

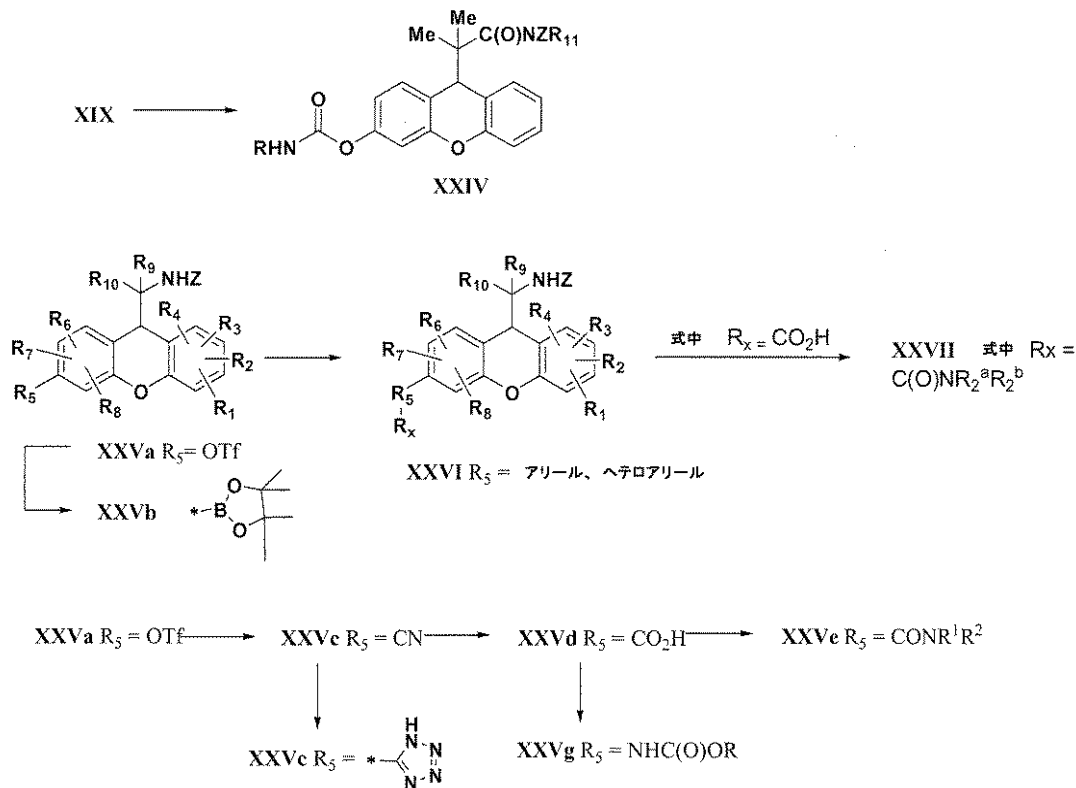
3-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン(「Sieber linker」)(XIII)は、極性非プロトン性溶媒(典型的にはDMF)中、ハロゲン化アルキル(典型的には主要なハロゲン化物(例えばヨードメタンなど))またはMEM-Clの存在下において、適当な塩基(典型的には水素化ナトリウム)による処理により、対応するアルキルエーテルXXaまたは(2-メトキシエトキシ)メチル(MEM)エーテルXXbに変換され得る。ヒドロキシ酸XXIIaおよびXXIIbは、X(R₅₁ = H)の調製に関する上記の通り調製され得る。次いで、IIの調製に関する上記のようなXからの直接的な還元により、XXIIaまたはXXIIbが得られ、それらはIIから1aの調製に関する上記の条件

下においてXXIIIaまたはXXIIIbに変換され得る。高温で(典型的には、マイクロ波反応装置において200 ~ 205 °C)、N-メチル-ピロリジノン中、化学量論量(stoichiometric quantity)の炭酸カリウム存在下において、チオフェノールまたは2-アミノチオフェノールにより処理することで、XXIIIaがフェノールXIXに変換され得る(Chakraborti, et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 6406-6414参照)。

スキーム 4

置換非フェノール性キサンテン誘導体の製造

【化 1 1 0】



10

20

30

【 0 0 6 8】

一態様において、XIXで示される例示の化合物は、XXIVで示される例示の化合物に変換され得る(スキーム 4)。従って、望ましくは周囲温度で、極性の非プロトン性溶媒(望ましくは1,4-ジオキサン)中、非求核性塩基(望ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下において、アルキルまたはアリールイソシアネートによりXIXを処理することでXXIVが得られる。中間体XXV(式中、R₅はトリフレートまたはノナフレート(OTf)である)が、適当なアリールボロン酸とのスズキカップリングによりアリール化キサンテンXXVIに変換される。例えば、スズキカップリング反応に通常用いられる溶媒系(例えば、トルエン/エタノール、水/DMFなど)中において、パラジウム(0)触媒(望ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0))、および塩基(望ましくは、炭酸ナトリウム水、炭酸カリウム水、リン酸カリウム水など)の存在下で、XXVを、いずれのアリールボロン酸、アリールトリフルオロボレート塩、あるいはアリールボロン酸(例えば、アリールピナコールボロネート)により処理することで、XXVIが得られる。あるいは、XXVは、ホウ素源(望ましくはビス(ピナコラト)ジボロン)、塩基(望ましくは酢酸カリウム)の存在下において、パラジウム触媒(典型的には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)ジクロリド)により処理することで、ボロン酸エステル(例えば、ピナコールボロネートXXVb)に変換される。XXVbからXXVIへの変換は、XXVからXXVIへの変換に関する上記のスズキ条件下において、アリールまたはヘテロアリールハロゲン化物とのクロスカップリングによりなされ得る。XXVIがカルボン酸基と共に付加される場合、カルボキサミド(XXVII)への変換は、アミンとカルボン酸の脱水縮合のあらゆる典型的条件下(例えば、IIが

40

50

ら Ia への変換に関する記載のような)においてなされ得る。トリフレート(またはノナフレート)XXVaはまた、アリールハロゲン化物のパラジウム触媒シアノ化方法によりニトリルXXVcに変換され得る(Sundmeier, M. et al, Eur. J. Inorg. Chem. 2003, 3513)。例えば、高温で(典型的には120)、極性溶媒(典型的にはDMF)中、パラジウム触媒(典型的にはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0))の存在下において、XXVaをシアン化源(典型的にはシアン化亜鉛)により処理することで、ニトリルXXVcを生成する。該ニトリルXXVcを過酸化ナトリウム/水での処理により加水分解することで、カルボン酸XXVdが生成される。酸XXVdと第一または第二アミンの縮合(IIからIaへの変換に関する記載のように)により、カルボキサミドXXVeが得られる。該ニトリルXXVcは、1つの酸(望ましくは塩化アンモニウムまたはトリメチルシリルアジドあるいはトリブチルスズオキシド)の存在下におけるアジド源(望ましくはアジ化ナトリウム)との縮合によりテトラゾールXXVfに変換され得る。該カルボン酸XXVdはまた、クルチウス転位によりカルバメートXXVgに変換され得る。従って、第三級アミン(典型的にはトリエチルアミン)の存在下において、熱し、続いてアルコールでクエンチすることによる、XXVdからアシルアジドへの変換(典型的には、ジフェニルホスホリルアジドへの暴露によりなされる)により、カルバメートXXVgが得られる。

10

【0069】

アザキサンテンに基づく実施例は、スキーム5に説明するように調製することができる。5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オンXXVIII(市販品または、Villani et al., J. Med. Chem. 1975, 18, 1により記述される方法で調製される)は、Bristol, et alによる記述(J. Med. Chem., 1981, 24, 1010-1013)のとおり、無水メタノール中で水素化ホウ素ナトリウムにより処理することで対応するアルコールXXIXに還元され得る。VからVIIの調製に関する上記のとおり、イソ酪酸メチルのトリメチルシリルケテンアセタールによりXXIXを処理することで、エステルXXXが得られる。VIIからのIIの調製に関して上記したエステルの加水分解、続いて、IIおよびIIIからのIaの調製に関して上記したアミド化により、アザキサンテンアミドXXXIが生成される。また、ピリジンN-オキシドの調製条件下(望ましくはmCPBA/ジクロロメタン)でXXXが酸化されて、N-オキシドXXXIIを生成し、次いで、適当な塩素化剤(望ましくは、共溶媒のない場合は、オキシ塩化リン、 POCl_3)での処理により、クロロアザキサンテンXXXIIIが得られる。XXXIIIのカルボン酸XXXIVへのけん化は、IIからVIIの調製に関する上記の条件下、望ましくはDMSOの非存在下において、なされる。高温で(典型的には130)のXXXIVとアミン($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$)の縮合により、XXXVa(スキーム6、 $\text{R}_5 = \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$)が生成される。また、XVからのXVIの調製に関して上記したXXXIVと好ましいアリールボロン酸またはアリールボロネートのスズカップリングにより、XXXVbが生成される。XXXVaおよびXXXVbは、IIおよびIIIからのIaの調製に関する上記の状態の後、各々XXXVIaまたはXXXVIbに変換される。該カルボン酸XXXIVはまた、IIおよびIIIからのIaの調製に関する上記のとおり、アミドXXXVIIに変換される。XVからXVIの調製に関する上記のとおり、アリール化によりXXXVIbが生成される。ラセミ中間体XXX~XXXVIIまたは例示の化合物のいずれも、当業者に公知の様々な方法のいずれかにより、精製された単一のエナンチオマーに分離される。

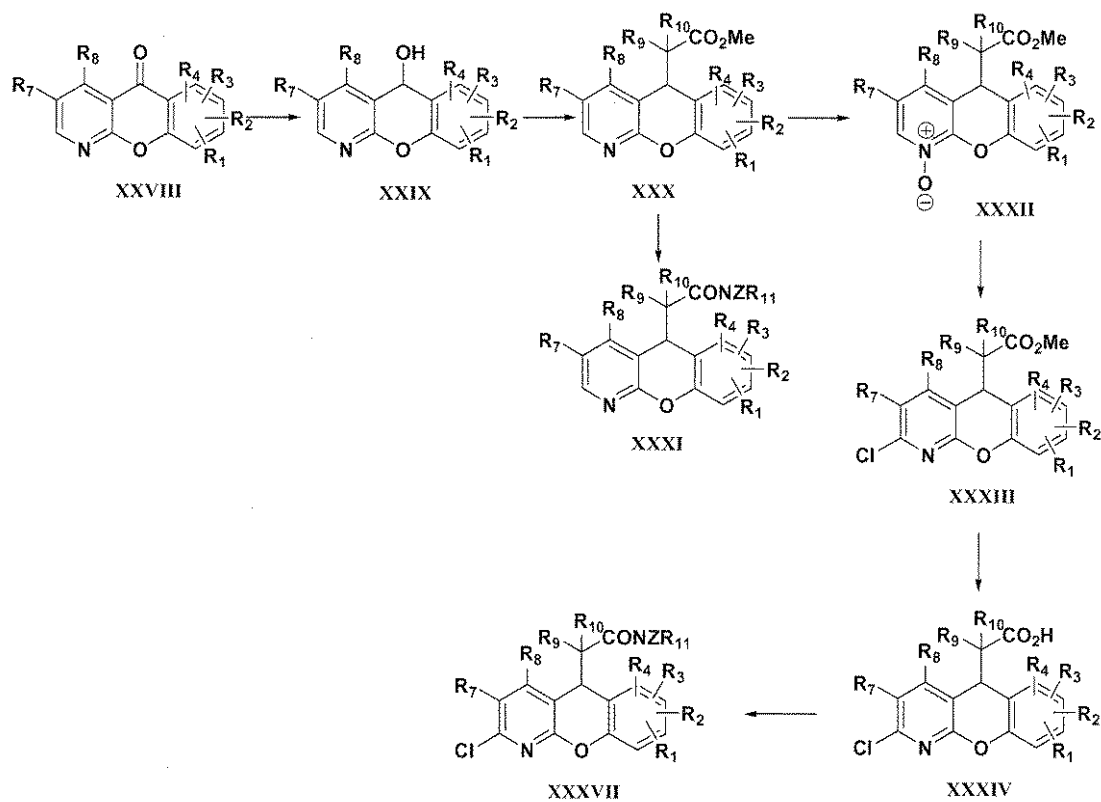
30

40

スキーム 5

5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンの製造

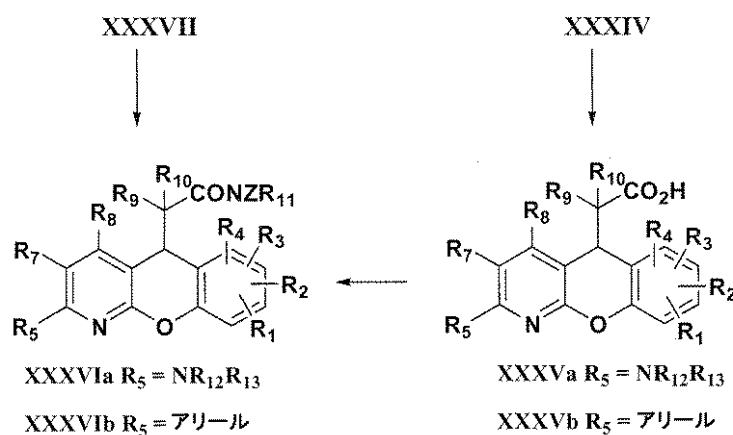
【化 1 1 1】



スキーム 6

2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンの合成

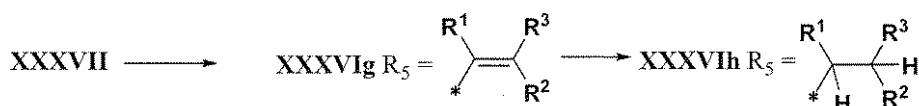
【化 1 1 2】



10



20



【0070】

クロリドXXXVII(スキーム 6)はまた、パラジウム触媒(望ましくはビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロリド)の存在下におけるアルキンとのソナガシラまたはStevens-Castroクロスカップリング、妨害された(hindered)第二級アミン塩基(望ましくはジイソプロピルアミン)の存在下における触媒のヨウ化第一銅とのソナガシラまたはStevens-Castroクロスカップリングを経て、アルキンXXXVIcを生じる。XXXVIIはまた、XXVaからXXVcの調製に関する上記のとおり、ニトリルXXXVIIdに変換される。XXXVIIはまた、水酸化物(典型的には水酸化カリウム)による最初の加水分解を含む二段階の手順によりアミドXXXVIeに変換されて、カルボン酸($R_5 = \text{CO}_2\text{H}$)を生じ、次いで、IIからIaの調製に関する記載のとおり第一級または第二級アミンと縮合されて、カルボキサミドXXXVIeを生じる。XXXVIIはまた、Jean-Yves Legros et al(Tetrahedron 2001、57、2507)による記載のとおり、ケトンXXXVIIfに変換される。XXXVIIからXXXVIbの調製に関する記載の条件下において、アルケニルボロン酸(またはトリフルオロボロ酸塩)でXXXVIIを処理することにより、アルケニル例示の化合物(XXXVIg)を得ることができる。XXXVIgの水素化は、水素雰囲気下においてパラジウム触媒(望ましくはパラジウム炭素)によりなされ、対応するアルキル化合物XXXVIhが得られる。

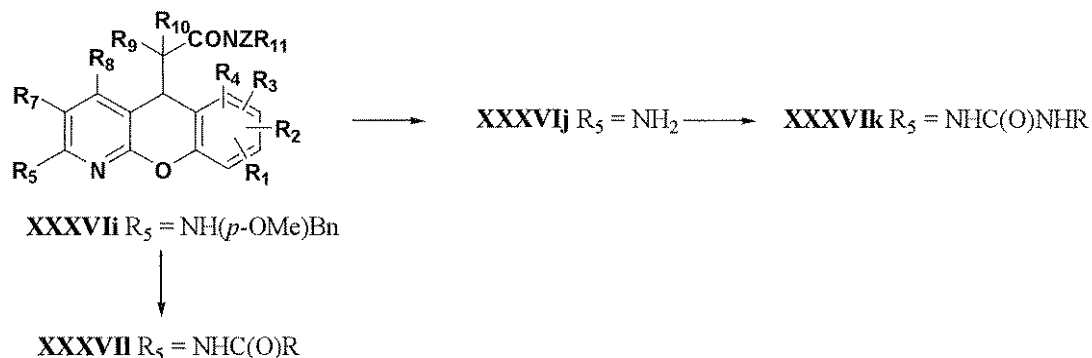
30

40

スキーム 7

アミノ-、尿素-、およびカルバモイル-置換5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンの製造

【化 1 1 3】



10

【0071】

アミノ-、尿素-、およびカルバモイル-置換5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンはスキーム 7 に示すように調製される。このように、p-メトキシベンジルアミノ-置換XXXVIIi溶液(XXXVIIaの調製に関する上記のとおり調製される)/トリフルオロ酢酸溶液を熱する(望ましくは50 °C)ことにより、アミンXXXVIIjが生じる。該アミンXXXVIIjを、塩基(望ましくはピリジン)の存在下において、まずはカルボニル化剤(例えばフェニルクロロホルメートなど)により処理されることにより尿素XXXVIIkに変換し、カルバモイル化中間体($R_5 = \text{NHC(O)OPh}$)を得て、次いで、単離せずに、熱して(典型的には100 °C)、アミンと縮合させる。該アミンXXXVIIiはまた、適当なアシル化剤(IIからIaの調製において記載した酸ハロゲン化物、または他の好ましい活性化カルボン酸)によるアシル化、続いて、XXXVIIiからXXXVIIjの調製において記載したp-メトキシベンジル基の開裂により、アミドXXXVIIに変換される。

20

【0072】

スキーム 8に描かれるように、2-(パラ-置換フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンがさらに合成される。フェノールXXXVIIIm($R_x = \text{OH}$)は、ミツノブ条件下においてアルキル化される(Synthesis 1,1981)。従って、テトラヒドロフラン中、ホスフィン(望ましくは、トリフェニルホスフィン)およびアルキルジアゾカルボキシレート(望ましくはアゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジエチル)の存在下において、アルコール($R_y\text{OH}$)によりXXXVIIImを処理することで、エーテルXXXVIIInが産生される。チオエーテル(例えば、XXXVIIo、 $R_x = \text{SMe}$)は、m-クロロ過安息香酸を誘導する様々な酸化剤のうちのいずれかにより処理されることで、スルホキシドまたはスルホン(XXXVIIp)に酸化される。無数にある安息香酸からベンズアミドへの変換方法のうちの多くを用いて、カルボン酸(XXXVIIq)をベンズアミド(XXXVIIr)に変換できる。望ましくは、極性の、非プロトン性溶媒(典型的にはアセトニトリルまたはDMF)中、第三級アミン塩基(典型的にはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)および第一級または第二級アミンの存在下において、活性化剤(典型的には、カルボジイミドの存在下におけるHOBt、例えばEDCIなど)によりXXXVIIqを処理することで、ベンズアミドXXXVIIrが得られる。アルデヒドXXXVIIsは、適当な還元剤(水素化ホウ素ナトリウムなど)による還元か、あるいは、有機金属求核試薬(アルキルまたはアリールリチウム、グリニャール試薬など)による処理により、アルコールXXXVIItに変換される。同様に、ケトンXXXVIIvは有機金属求核試薬により変換されて、第三級アルコールXXXVIIvを産生する。

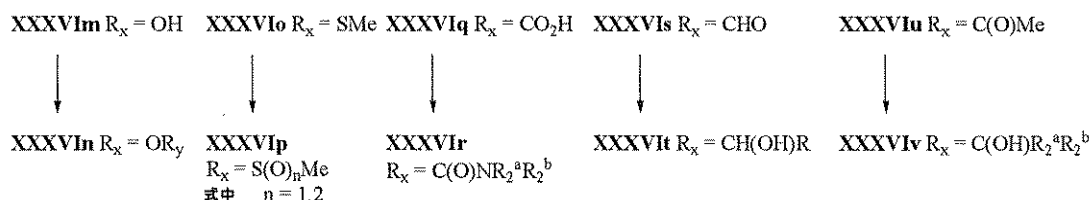
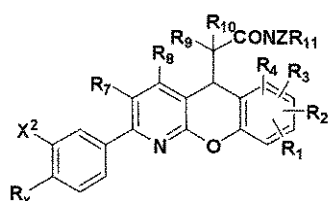
30

40

スキーム 8

フェニル-置換5H-クロメノ[2,3-b]ピリジンの合成

【化 1 1 4】



10

【0073】

スキーム 9 は、ヘテロ環XLIVおよびXLV(NHR₁₁Z)を形成するのに用いられる、反応性中間体XXXVIII~XLIIIの合成に関するいくつかの伝統的な方法について示す。スキーム 5、反応(1)はケトンの 位に臭素化する典型的な条件を示す。この特定の場合において、臭素化は、まずベンジル位で生じ、次いで、目的のR₈-置換位で生じる。Chi et al (Org. Lett. 2003,5,411-414)の方法を用いて、アセトンの二臭素化、続いて脱臭素化により、目的の -プロモケトンXXXVIIIを得る。

20

【0074】

スキーム 5、反応(2)は、反応(1)と同一の変換であるが、ベンジル位がR₄およびR₅で置換されている場合、臭素化が選択的または特異的に目的の位置で起こり、構造XXXIXとなる。

【0075】

スキーム 5、反応(3)は、銅酸化物を用いてエピクロロヒドリンを開裂してクロロヒドリンを作製すると記載しているタカノの方法の要約である(Heterocycles 1989,29,1861-1864; Zhao et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998,6,2531-2539も参照)。グリニャール試薬それ自体が、銅塩の存在下でも非存在下でもエポキシドを開裂することに注目すべきである(Mazzocchi et al Synth Commun. 1986,309-312; Eur. J. Med. Chem. 1979,14,165-170参照)。デス-マーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)あるいは他の好ましい酸化剤を用いてクロロヒドリンを酸化することにより、目的のクロロメチルケトンXLを得る。

30

【0076】

クロロメチルケトンを作製する別の方法を、スキーム 5、反応(4)に示す。ブチルリチウムを用いた活性化メチル基のリチオ化に続いて、クロロアセチルクロリド(またはクロロ酢酸エチル、Khim. Geterot. Soed. 1986,6,802-809)との反応により、直接クロロメチルケトンXLI中間が産生される。

【0077】

スキーム 5、反応(5)は、ジメチルスルホキソニウムメチリドを用いて、反応性 -ケト硫黄イリドを形成するエステルに求核的に添加してXLIIを得る、Nugent et alの方法を示す(J. Org. Chem. 2004, 69, 1629-1633)。

40

【0078】

最後に、スキーム 5、反応(6)に示した広く用いられる酸の同族体化方法には、カルボン酸の混成無水物(または酸塩化物)への変換に続いて、ジアゾメタンでの処理、次いでHClでの処理によりクロロメチルケトンXLIIIを作製することが含まれる。

【0079】

反応性中間体XXXVIII~XLIIIを、酸の添加を伴ってまたは伴わずにチオ尿素で処理することで、目的の置換2-アミノチアゾールXLIVを得ることができる。置換2-アミノイミダゾ

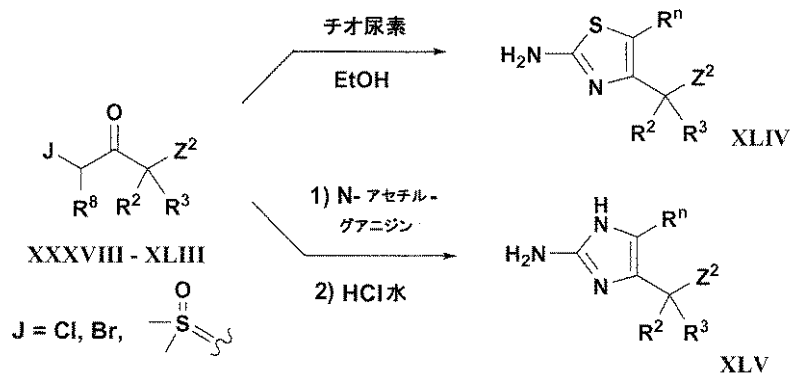
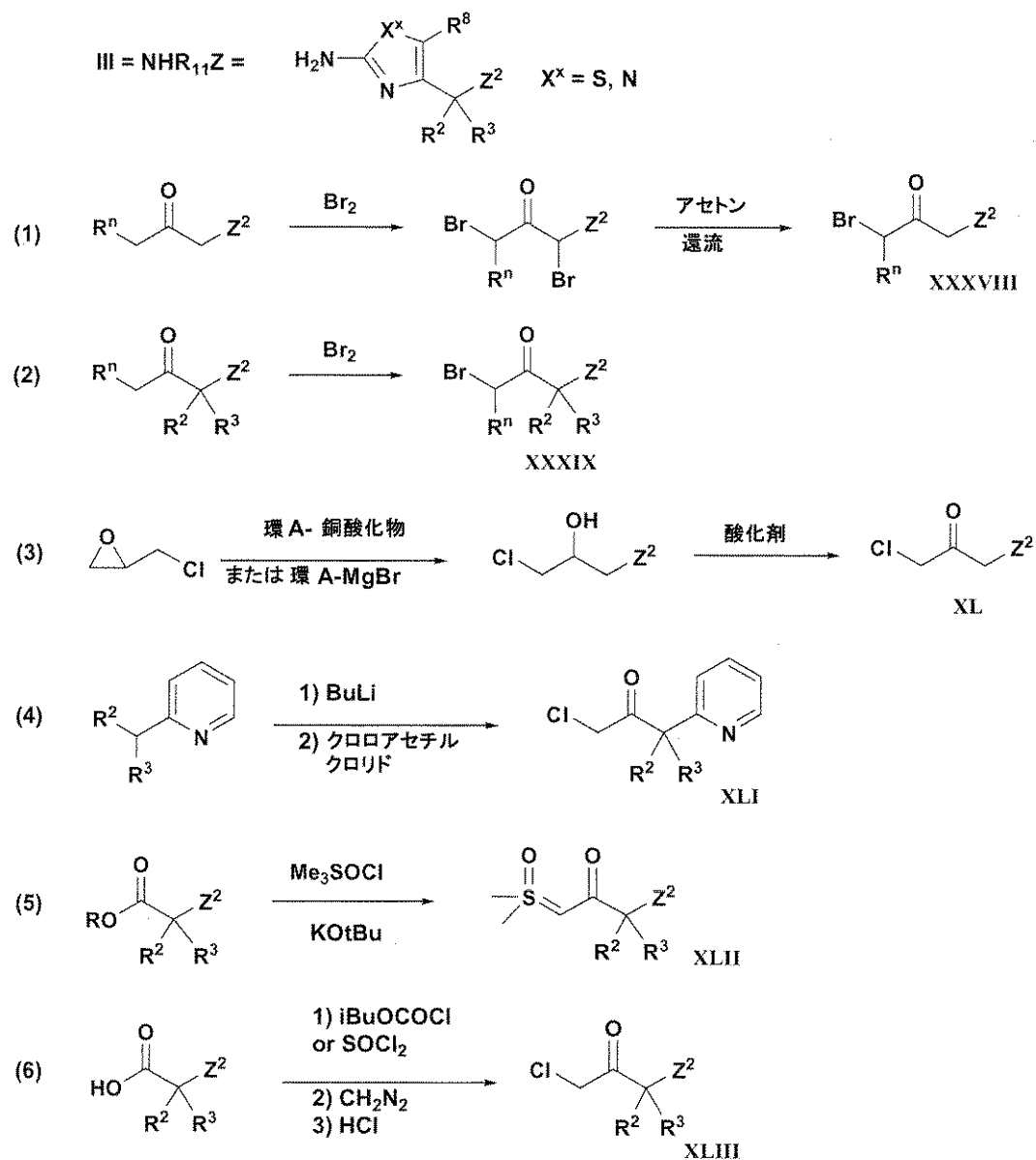
50

ールXLVの合成を行うには、求核試薬としてのN-アセチルグアニジンの使用に続いてアセチル基の酸加水分解を行うLittleとWebberの方法(J. Org. Chem. 1994、59、7299-7305)を用いることが最も良い。

スキーム 9

2-アミノチアゾールおよび2-アミノイミダゾールの製造

【化 1 1 5】



【0080】

Z²は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環であり；

R₂およびR₃は独立して各々、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ア

10

20

30

40

50

ルキニル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、 NR_eR^f 、またはCHOであり；

あるいは、 R_2 および R_3 は結合して=Oまたは二重結合を形成し、ここで、該二重結合は水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルにより置換されており；

R_e および R^f は独立して各々、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから選択されるが、但し R_e および R^f 両方ともがアルコキシまたはアミノではなく；

あるいは R_e および R^f は各々、結合している窒素と一緒にあって、N、OまたはSである、1、2または3つのヘテロ原子を有する、5-、6-または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

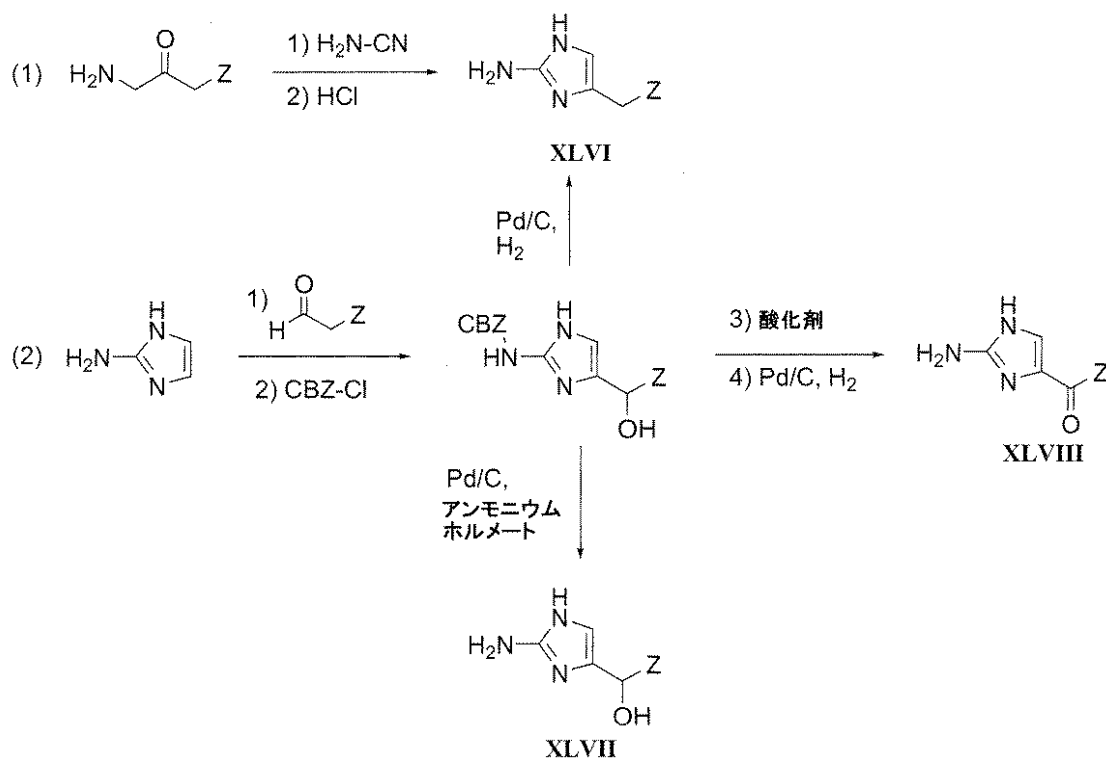
【0081】

2-アミノイミダゾールの他の2つの合成を、以下のスキーム 10に記載している。スキーム 10、反応(1)において、アミノメチルケトンにシアナミドと縮合して中間体グアニジノメチルケトン形成し、HClでの処理により脱水されて(Lancini and Lazzari, J. Het. Chem. 1966, 3, 152-154参照)、化合物XLVIを形成する。アミノメチルケトンは、当業者に公知の標準的な方法により、反応性中間体XXXVIII~XLIII(スキーム 5)から合成することができる。

スキーム 10

2-アミノイミダゾールの更なる合成

【化116】



【0082】

スキーム 10(上記)は、置換2-アミノイミダゾールを作製するためのHorne et alの方法(Tetrahedron. Lett. 1993, 34, 6981-6984)を詳述する。市販の2-アミノイミダゾールをアルデヒドと反応させてヒドロキシアルキルアミノイミダゾールを作製し、精製を促進する

ために、CBZ基によりインサイチュで都合良く保護する。緩やかな条件下におけるこの中間体の触媒による水素化により、まず、CBZ基が還元されてヒドロキシアルキルアミノイミダゾールXLVIIIを生じる。より強い条件下における持続的水素化により、ベンジルヒドロキシル基を還元して化合物XLVIを生じる。中間体ヒドロキシアルキルアミノイミダゾールを最初に酸化し(例えばデス-マーチンペルヨージナンを用いて)、次いで緩やかな水素化条件下で処理して、該2-アミノ-4-ケトイミダゾール化合物XLVIIIが生じる。

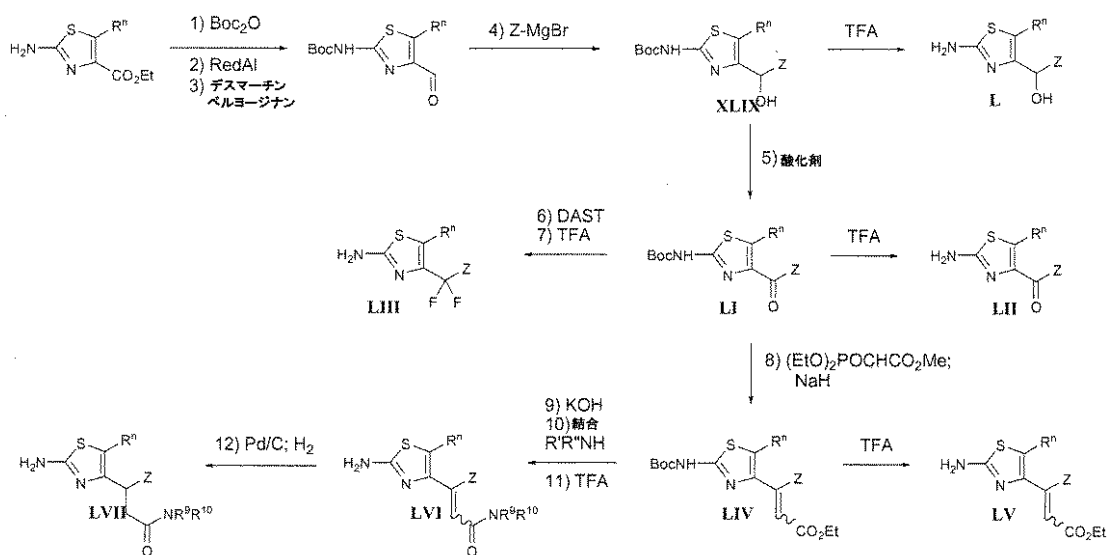
【0083】

スキーム 11は、置換2-アミノチアゾールを作製するいくつかの他の合成変換を示す。市販の2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エステルを基に、該アミノ基をBoc無水物により保護し、該エステルをRedAlで還元する。デス-マーチンペルヨージナンによるアルコールの酸化によりアルデヒドが生じ、それを有機金属試薬(例えばグリニャール試薬など)と反応させて化合物XLIXを得ることができる。XLIXのTFA脱保護により、異なるコアとカップリングして式Iの化合物を形成できるLが生じる。または、中間体XLIXの酸化により、ケト化合物LIが生じ、それが脱保護されて化合物LIIを生じ、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(DAST)によりフッ化し、脱保護されて化合物LIIIを生じるか、あるいはホーナー-ワドワース-エモンズ(Horner-Wadsworth-Emmons)法を用いて同族体化することで、 α,β -不飽和エステルLIVが生じる。エステルLIVがTFAにより脱保護することで化合物LVを生じ、該エステルを標準的な方法を用いてアミドLVIに変換し、最終的にアミドLVIに還元する。

スキーム 11

2-アミノチアゾールの更なる合成

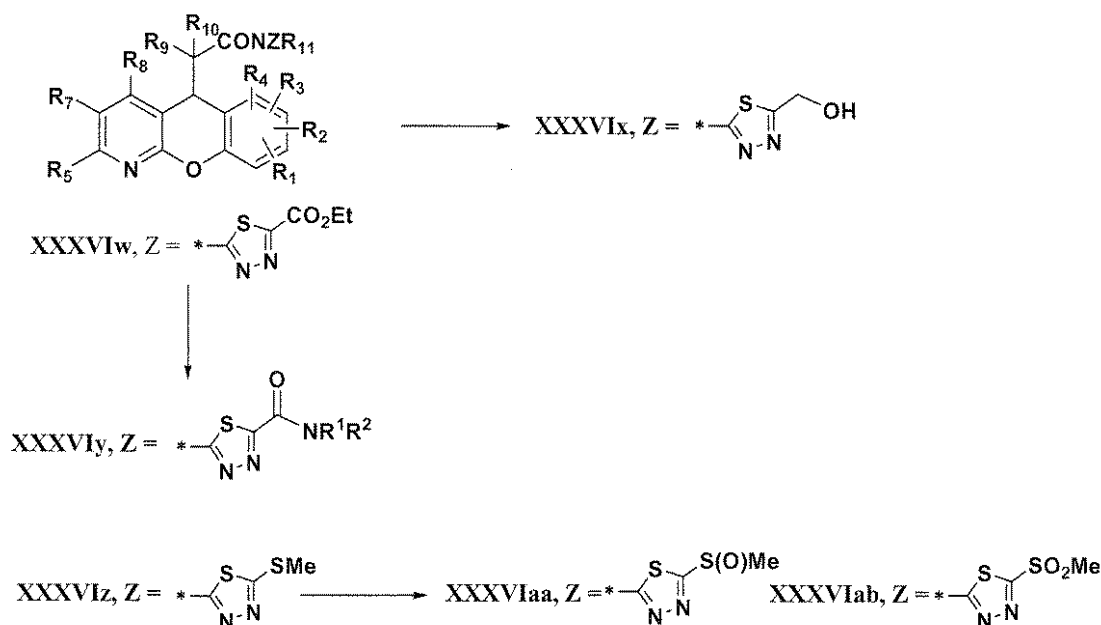
【化117】



スキーム 12

1,3,4-チアジアゾールの合成および合成

【化 1 1 8】



10

20

【0 0 8 4】

スキーム 12は、基Zが5-置換-1,3,4-チアジアゾールであるいくつかの例示の化合物の調製を示す。このように、エステルXXXVIwは多くの還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウムなど）の作用により還元されてアルコールXXXVIxを生じ得る。または、エステルXXXVIwを、カルボン酸に加水分解し（典型的には水酸化ナトリウム/メタノール水溶液により）、次いで、標準的な条件下において（例えばIIからIaの調製についての記載）第一級または第二級アミンと縮合させて、カルボキサミドXXXVIyを得る。適当な酸化剤、例えばm-CPBAなどの作用の下で、5-アルキルチオ-1,3,4-チアジアゾール(XXXVIz)を有する例示の化合物を、スルホキシド(XXXVIaa)、および/またはスルホン(XXXVIab)に酸化してもよい。

【0 0 8 5】

スキーム 13は、文献に記載されているケトンIVの合成のほんのいくつかを示す。スキーム 13、反応(1)は、アラインおよびサリチル酸塩のタンデム結合-環化（coupling-cyclization）による、キサントンおよびチオキサントンのワンポット合成に関する、ZhaoとLarockの方法(Organic Letters 2005, 7,4273-4275)を示す。スキーム 13、反応番号(2)は、Galt et al. (J. Med. Chem. 1989, 32, 2357-2362)により記載されたような、o-ハロ安息香酸およびフェノールのウルマン（Ullman）縮合とそれに続くポリリン酸誘導環化による、キサントンLVIIIの調製について示す。様々な関連メチル-、ニトロ-、カルボキシ-、およびニトロ-置換キサントンが、同様の方法(Pickert et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998,331,177-192)により調製され得る。R_wcastle et al.の方法(J. Med. Chem. 1991, 34, 217-222 and J. Med. Chem. 1989, 32, 793)の通り、同様の化学反応を用いて、可変（variably）置換9-オキソ-9H-キサントン-4-酢酸が調製され得る。4-メトキシキサントンは、Coelho et al. (Helv. Chim. Act. 2001, 84, 117-123)により記載された2段階方法により調製され得る。1-ヒドロキシキサントンは、塩化亜鉛(ibid)の存在下におけるサリチル酸とレゾルシノールの縮合により調製され得る。2-ヒドロキシおよび3-ヒドロキシキサントンは、Lin et al.(J. Pharm. Sci. 1993,82,11)およびQuillinan et al.(J. Pharm. Sci. 1965,54,633)により記載された方法に従って調製され得る。スキーム 13、反応番号(3)は、Pasutto et al.(Heterocycles 1985, 2293-2297)により報告された二段階の連続した方法による5H-[1]ベンゾピラノ[2,3-b]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-5-オンLIXの合成を示す。開始物質であるベンゾピラノピリジン-5-オンLXは、Villani et al. (J. Med. Chem. 1975,18,1-8)の方法により得られる。スキーム 13、反応

30

40

50

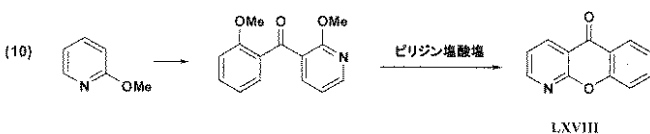
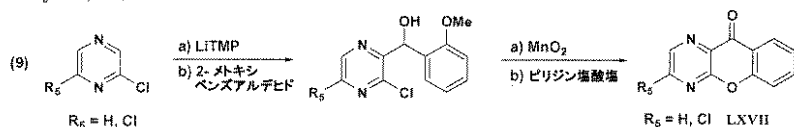
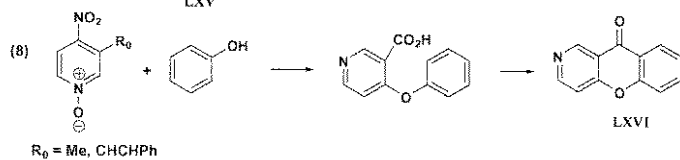
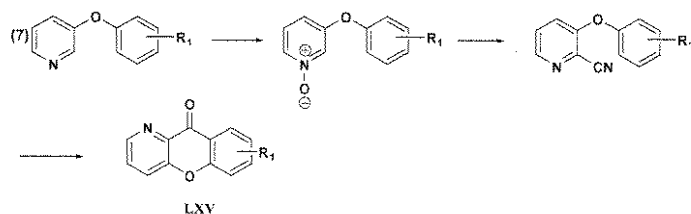
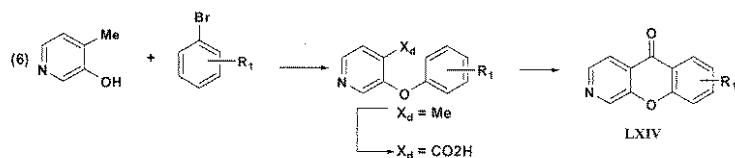
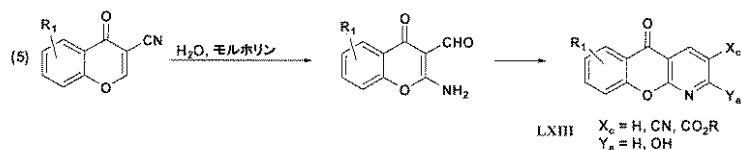
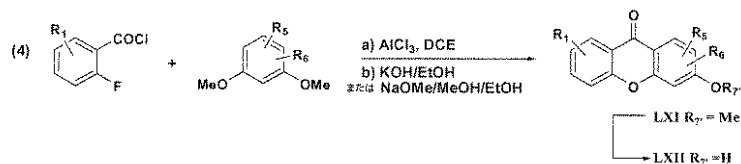
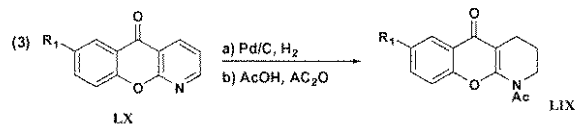
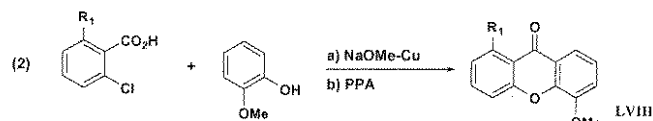
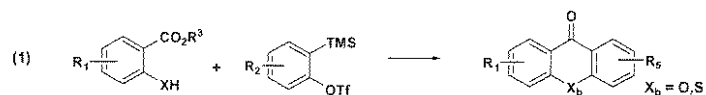
番号(4)は、*o*-フルオロベンゾイルクロリドによるレゾルシノールジメチルエーテルのFriedel-Craftsアシル化、それに続く塩基誘導 (base-induced) 環化による3-メトキシおよび3-ヒドロキシキサントン(LXIおよびLXII、各々)の合成に用いられる、Sato et al. (Chem. Pharm. Bull. 1990,38,1266-1277)の方法を示す。5H-[1]ベンゾピラノ[2,3-*b*]ピリジン-5-オンLXIII (スキーム 13、反応番号(5))もまた、Nohara et al. により記載される方法(J. Med. Chem. 1985、28、559-567)に従って、4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-カルボニトリルから調製され得る。ベンゾピラノピリジンLXIV、LXVおよびLXVI(ベンゾピラノピリジン-5-オンLXの異性体)は、Villani et al. (J. Med. Chem. 1975,18,1-8,スキーム 8、反応番号(6~8))の方法により調製され得る。ベンゾピラノピリジンLXVIもまた、Marsais,et al.の方法(J. Heterocycl. Chem. 1988,25,81-87)により(4-フルオロ-3-ピリジル)-2-メトキシフェニルメタノンから調製され得るか、あるいはFamiloni et al.の方法(Syn. Lett. 1997,9,1081-1083)によりN,N-ジエチル-2-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンズアミドから調製され得る。10-オキソ-10H-[1]ベンゾピラノ[2,3-*b*]ピラジンLXVII(スキーム 13、反応番号(9))は、Turck et al.により記載された(Synthesis 1988,11,881-884およびJ. Organometallic Chem. 1991,412,301-310)一連の反応により調製され得る。4-アザキサントンLXVIIIもまた、スキーム 8、反応(10)に示すように調製され得る(Trecourt,et al.,J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990、2409-2415)。

10

スキーム 13

ケトンIVの製造

【化 1 1 9】



10

20

30

40

【0086】

例示の化合物XXXVIaの別の合成を、スキーム 14に表す。アリール(またはヘテロアリール)ケトンLXIXが、DMFジメチルアセタールでの処理により(一般的には該2つの混合物を終夜加熱還流することにより)、ビニローグアミド(vinylogous amide)(LXX)に変換され得る。シアノアセトフェノン(LXXI)は購入するか、または文献(例えば、Ridge, David N. et al, J Med Chem 1979, 1385参照)に記載の通り調製してもよい。ケトンLXXIIは、酸性

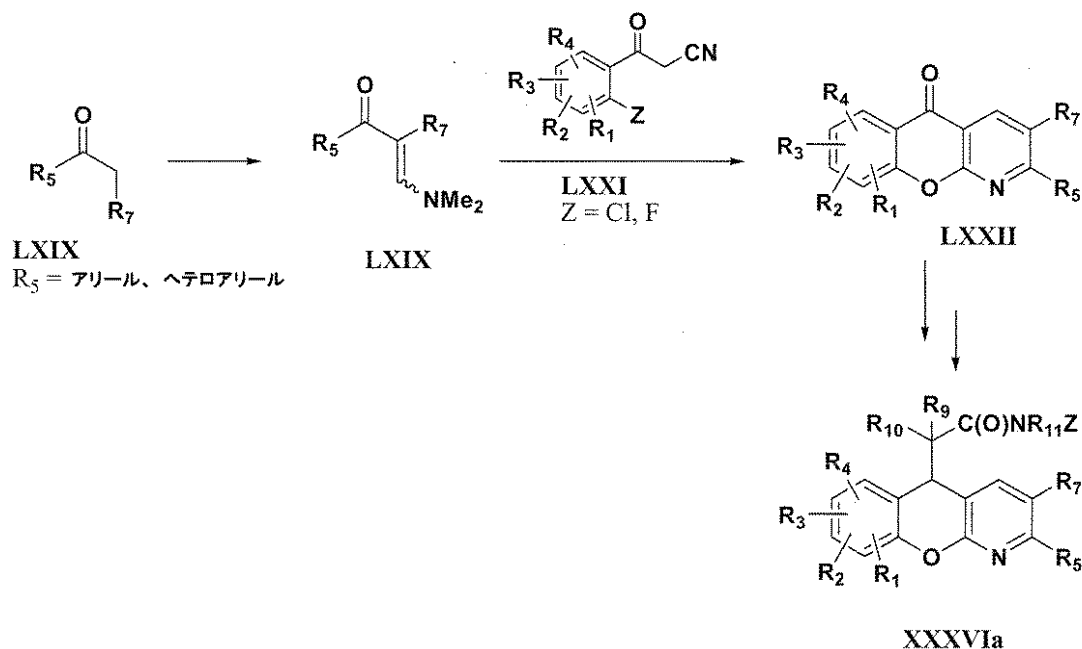
50

状態(典型的には酢酸)下の、熱い(典型的には120)溶媒(典型的にはDMFまたはDMA)中で、LXXとLXXIの縮合により調製され得る。次いで、中間体LXXIIから本発明の表題の化合物への合成が、IVからIIへの変換に関するスキーム 2に表すとおり、およびIIからIaへの変換に関するスキーム 1に表すとおり実施され得る。

スキーム 14

2-アリール-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オンの製造および合成

【化 1 2 0】



10

20

【 0 0 8 7】

本発明の化合物(LXXIII)の別の合成をスキーム 15に表す。パラ-クロロ-シアノアセトフェノンLXXIVは、LXXIの調製に関する記載の通り調製できる。あるいは、LXXIVは強塩基(望ましくはLDA)によるアセトニトリルの処理に由来するアニオンでのp-クロロ安息香酸アルキル(LXXV)の処理により調製できる。LXXIVと(E)-3-ジメチルアミノ)アクリルアルデヒドの縮合が、LXXからLXXIIへの変換(スキーム 14)に関する記載の通り実施されて、ケトンLXXVIを産生し得る。IVからIIへの変換(スキーム 2)およびIIからIaへの変換(スキーム 1)に関する記載の通り、LXXVIからアミドLXXVIIに変換され得る。次いで、塩化アリーのクロスカップリングアリアル化に有用なパラジウム触媒/リガンドを用いて(例えば、Littke, A.F.; Angew. Chem. IEE 2002, 4176参照)、XXXIVからXXXVbの調製に関する記載の通り、LXXVIIからLXXIIIへ変換され得る。該塩化アリアルLXXVIIもまた、XXVb経由のXXVaからXXVIへの変換に関する記載(スキーム 4)の通り、ボロン酸エステルを経由してLXXIIIに変換され得る。

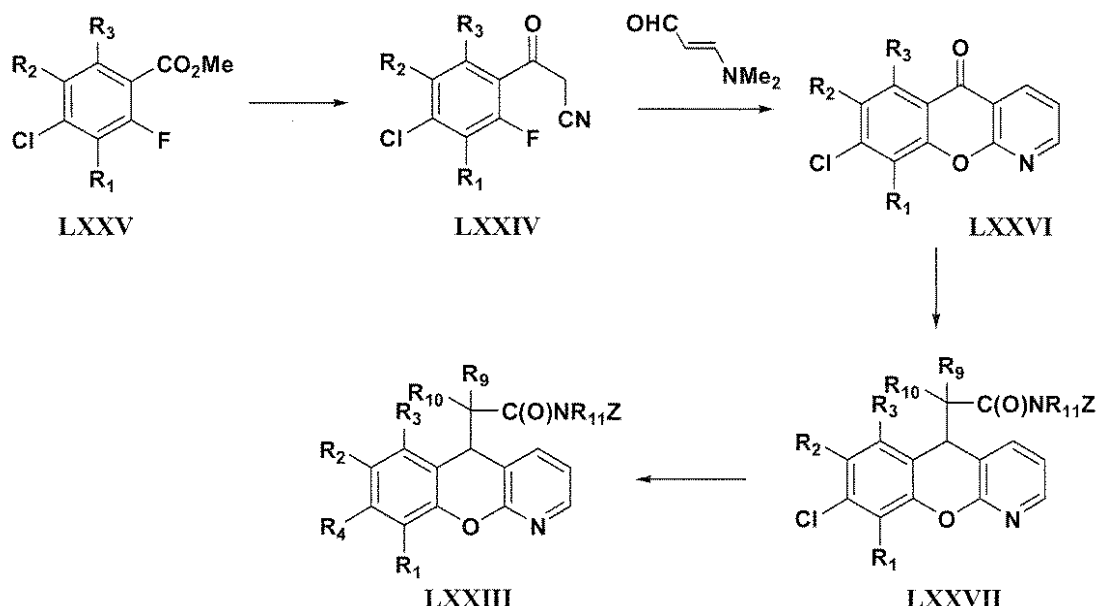
30

スキーム 15

8-クロロ-5H-クロメノ[2,3]b-ピリジン-5-オンの製造および合成

40

【化 1 2 1】



10

【 0 0 8 8】

20

(定義)

以下は、本明細書および添付の特許請求の範囲における用語の定義である。本明細書中で化学基または用語に与えられる最初の定義は、特に断りがなければ、個別にまたは他の化学基の一部として、本明細書および特許請求の範囲を通して化学基または用語に適用する。

【 0 0 8 9】

用語「アルキル」とは、単独または別の基の一部として、1から12個の炭素原子、好ましくは1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。低級アルキル基、すなわち1から4個の炭素原子のアルキル基が最も好ましい。記号「C」の後の下付き文字に数字が現れた場合は、その下付き文字は、特定の化学基が含む炭素原子の数をより特異的に定義する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1から6個の炭素原子をもつ直鎖および分枝鎖のアルキル基を示し、それは例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどである。下付き文字「0」とは結合をいう。したがって、用語ヒドロキシ(C₀₋₂)アルキルまたは(C₀₋₂)ヒドロキシアルキルには、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、およびヒドロキシエチルが含まれる。

30

【 0 0 9 0】

「アルキル」には「無置換」および、いずれかの置換基により以下の置換アルキルに置換され得る「置換アルキル」が含まれる。

【 0 0 9 1】

用語「置換 アルキル」とは、ハロ(例えば、トリフルオロメチル)、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(アルキル)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄アルキレン)CO₂R_b、=N-OH、=N-O-アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群から独立して選択された1、2、または3つの置換基を有する上記で定義されたアルキル基のことをいい、ここでR_aおよびR_bは同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、CO₂H、CO₂(アルキル)、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチル、4から7員環ヘテロシクロ、または5から6員環ヘテロアリールから独立して選択され、あるいは同一の窒素原子に結合する場合は結合してヘテ

40

50

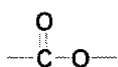
ロシクロまたはヘテロアリールを形成してもよく、並びに R_c は R_a および R_b と同じ化学基から選択されるが、水素ではない。水素以外である各 R_a および R_b 基、並びに各 R_c 基は、 R_a 、 R_b 、および/または R_c の、いずれの利用可能な炭素原子あるいは窒素原子に結合する最大3つまでのさらなる置換基を適宜有し、前記置換基は同一または異なって、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-6})$ アルキル)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-6})$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6})$ アルキル)、 $NHCO_2(C_{1-6})$ アルキル)、 $-S(C_{1-6})$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6})$ アルキル)、 $N(C_{1-6})$ アルキル) $_2$ 、 $N(CH_3)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-6})$ アルキル)、 $-NHC(=O)$ アルキル、 $C(=O)(C_{1-4})$ アルキレン) NH_2 、 $C(=O)(C_{1-4})$ アルキレン) NH (アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4})$ アルキレン) $N(C_{1-4})$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナフチル、4から7員環ヘテロシクロ、または5から6員環ヘテロアリールからなる群から独立して選択される。置換アルキルが、アリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、またはヘテロアリール基で置換される場合は、前記環基は以下に定義され、従って、0、1、2、または3つの置換基を有することができ、これもまた、以下および/または置換アルキルに定義される。

10

【0092】

記号「 CO_2 」が本明細書中で用いられる場合は、これは

【化122】



20

基をいうことを意図すると当業者に理解されている。

【0093】

例えば「アリールアルキル」のように、用語「アルキル」が別の基と一緒に使用される場合、この連結は、置換アルキルが含有するであろう置換基の少なくとも一つを、より具体的に定義している。例えば、「アリールアルキル」は、置換基の少なくとも一つがアリール（例えばベンジルなど）である、上記で定義される置換アルキル基のことをいう。従って、用語「アリール (C_{0-4}) アルキル」には、少なくとも一つのアリール置換基を有する置換低級アルキルが含まれ、また、他の基に直接結合したアリール（すなわち、アリール (C_0) アルキル）も含まれる。

【0094】

30

用語「アルケニル」（無置換または置換アルケニルを含む）は、単独または他の基の一部として、2から12の炭素原子および少なくとも一つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。2から6の炭素原子のアルケニル基で一つの二重結合を有するものが最も望ましい。

【0095】

用語「アルキニル」（無置換または置換アルキニルを含む）は、単独または他の基の一部として、2から12の炭素原子および少なくとも一つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。2から6の炭素原子のアルキニル基で一つの三重結合を有するものが最も望ましい。

【0096】

40

用語「アルキレン」（無置換または置換アルキレンを含む）は、単独または他の基の一部として、1から12の炭素原子を有する二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいい、望ましくは1から8の炭素原子、例えば、 $\{-CH_2-\}_n$ であり、その中で n は1から12、望ましくは1-8である。低級アルキレン基、すなわち、1から4の炭素原子のアルキレン基、が最も望ましい。用語「アルケニレン」および「アルキニレン」は、各々、上記で定義されるアルケニル基およびアルキニル基の二価の基をいう。

【0097】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基が引用される場合、これらの化学基は置換アルキル基に関する上記で定義される1から3の置換基で置換される。

50

【 0 0 9 8 】

用語「ヘテロアルキレン」(無置換および「置換ヘテロアルキレン」を含む)は、単独または他の基の一部として、本明細書中で用いられる場合、2から12の炭素原子、望ましくは2から8の炭素原子を有する飽和および不飽和の二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいい、その中で直鎖の1または2の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、および $-NHSO_2-$ から選択されるヘテロ原子により置換される。従って、用語「ヘテロアルキレン」には、以下に記載の二価のアルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基、並びにアルキル鎖中にヘテロ原子の組み合わせを有するアルキレン基およびアルケニレン基が含まれる。例として、本明細書中で「ヘテロアルキレン」は、例えば $-S-(CH_2)_{1-5}NH-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_{1-5}S(=O)-CH_2-$ 、 $-NHSO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、などの化学基を含み得る。望ましくは、ヘテロアルキレンは $-O-$ および $-S-$ から同時に選択される2つの隣接原子を有しない。下付き文字が用語ヘテロアルキレンとともに用いられる場合(例えば、 C_{2-3} ヘテロアルキレンのように)、該下付き文字は、ヘテロ原子だけでなく化学基における炭素原子の数をいう。従って、例えば、 C_{1-2} ヘテロアルキレンには、例えば $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-NH-CH_2-$ 、 CH_2-O-CH_2 などの化学基が含まれ得る。

【 0 0 9 9 】

用語「置換ヘテロアルキレン」は、上記で定義されるヘテロアルキレン基をいい、その中で、ヘテロアルキレン鎖中の少なくとも一つの窒素原子または炭素原子は、水素以外の化学基に結合する(または置換される)。ヘテロアルキレン鎖中の炭素原子は、置換アルキル基に関して上に列挙されたものから選択される化学基か、またはさらなるアルキルあるいは置換アルキル基で置換され得る。ヘテロアルキレン鎖の窒素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、または $A_1-Q-A_2-R_h$ から選択される化学基で置換され、その中で A_1 は結合、 C_{1-2} アルキレン、または C_{2-3} アルケニレンであり; Q は結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_d-$ 、 $-C(=S)NR_d-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_d-$ 、 $-CO_2-$ 、または $-NR_dCO_2-$ であり; A_2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン- NR_d- 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $NR_dC(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $S-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- SO_2- 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-$ であり、その中で前記 A_2 アルキレン基は分枝鎖または直鎖であり、置換アルキレンに関して本明細書中で定義されるように適宜置換され; R_h は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、またはシクロアルキルであり; および R_d は本明細書中で定義されるように、水素、アルキル、および置換アルキルから選択されるが、但し、置換ヘテロアルキレンに関して、 A_1 、 Q および A_2 がそれぞれ結合である場合は R_h は水素ではない。 R_h がアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロである場合、これらの用語に関して以下に定義されるように、これらの環も同様に1から3の化学基で適宜置換される。

【 0 1 0 0 】

用語「アルコキシ」は、アルキル鎖中に1または2の酸素原子($-O-$)を有する、上記で定義されるアルキルまたは置換アルキル基をいう。例えば、用語「アルコキシ」には、化学基 $-O-C_{1-12}$ アルキル、 $-(C_{1-6}$ アルキレン)- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキレン)- $O-C_{1-4}$ アルキル、などが含まれる。

【 0 1 0 1 】

用語「チオアルキル」または「アルキルチオ」は、アルキル鎖中に1または2の硫黄原子を有する、定義されたアルキルまたは置換アルキル基をいう。例えば、用語「チオアルキル」または「アルキルチオ」には、化学基 $-S-C_{1-12}$ アルキル、 $-(S-C_{1-6}$ アルキレン)- $S-C_{1-6}$ アルキル、などが含まれる。

【 0 1 0 2 】

用語「アミノアルキル」または「アルキルアミノ」は、アルキル鎖中に1または2の窒素($-NR-$)原子を有する上記で定義されるアルキルまたは置換アルキル基をいう。例えば、用語「アミノアルキル」には、化学基 $-NR-C_{1-12}$ アルキル、 $-NR-C_{1-6}$ アルキレン- $NR-C_{1-6}$ アルキル、など(ここで R は望ましくは水素であるが、上記で定義されるアルキルまたは置

換アルキルを含み得る)。下付き文字がアルコキシ、チオアルキルまたはアミノアルキルに関して用いられる場合、該下付き文字はヘテロ原子だけでなく化学基が含み得る炭素原子の数をいう。従って、例えば、一価の C_{1-2} アミノアルキルには、化学基 $-CH_2-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH_2-CH_3$ 、および $-N-(CH_3)_2$ が含まれる。低級アミノアルキルには、1 から 4 の炭素原子を有する アミノアルキルが含まれる。「アミノ」とは、 NH_2 基をいう。

【0103】

アルコキシ、チオアルキル、またはアミノアルキル基は一価または二価であり得る。「一価」によって、該化学基が一つの原子価(すなわち、他の化学基と結合することができる能力)を有することが意味され、「二価」によって、該化学基が二つの原子価を有することが意味される。従って、例えば、一価のアルコキシには、例えば $-O-C_{1-12}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルなどの化学基が含まれる一方、二価のアルコキシには、例えば $-O-C_{1-12}$ アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキレン-などの化学基が含まれる。

10

【0104】

当然のことながら、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルの選択は当業者によってなされ、安定した化合物が提供されるであろう。従って、例えば、式Iの化合物において、 R_5 、 R_6 、 R_7 または R_8 が環Bの窒素原子(N^+)に結合し、アルコキシ基またはアルキルチオ基から選択される場合、該アルコキシ基およびアルキルチオ基は、前記窒素原子から少なくとも1原子離れている酸素または硫黄原子とともに環B(N^+ で)に直接結合した、少なくとも一つの炭素原子を有するであろう。

20

【0105】

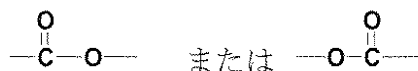
用語「アシル」は、単独または他の基の一部として、有機基に結合したカルボニル基、特に、 $C(=O)R_e$ 基、並びに二価の化学基 $-C(=O)-$ または $-C(=O)R_e-$ のことをいい、これらは有機基または式Iの化合物における環に結合する。 R_e 基は、本明細書中で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、または置換アルキニル、あるいは必要に応じて、対応する二価の化学基、例えば、アルキレン、アルケニレンなどから選択され得る。従って、式Iの化合物において、 R_1 から R_8 が「アシル」であり得ることが列挙される場合は、 R_1 から R_8 として $-C(=O)-$ 、並びに化学基 $-C(=O)R_e-$ または $-R_eC(=O)-$ の選択を包含することを意図し、この場合においては、 R_e 基は二価の化学基、例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、二価のアミノアルキル、置換アルキレン、置換アルケニレン、あるいは置換アルキニレンから選択される。

30

【0106】

用語「アルコキシカルボニル」は、単独または他の基の一部として、有機基(CO_2R_e)に結合したカルボキシ基 (

【化123】



40

)、並びに式Iの化合物において有機基に結合する二価の化学基 $-CO_2-$ 、 $-CO_2R_e-$ のことをいい、その中で R_e はアシルに関して上記で定義される。カルボキシ基が結合する有機基は、一価の(例えば、 $-CO_2-$ アルキルまたは $-OC(=O)$ アルキル)、あるいは二価の(例えば、 $-CO_2-$ アルキレン、 $-OC(=O)$ アルキレンなど)であり得る。従って、「アルコキシカルボニル」は、化学基 $-CO_2R_e-$ または $-R_eCO_2-$ を包含することが意図され、この場合においては、 R_e 基は二価の化学基、例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、二価のアミノアルキル、置換アルキレン、置換アルケニレンまたは置換アルキニレンから選択される。

【0107】

用語「アミド」または「アミジル」は、単独または他の基の一部として、 $C(=O)NR_aR_b$ 基

50

(またはN原子に結合した R_a あるいは R_b 以外の他のR基)のことをいい、その中で、化学基 R_a および R_b は、置換アルキル基の定義に関して上記に列挙したように定義される。

【0108】

用語「スルホニル」は、単独または他の基の一部として、式Iの化合物において有機基に結合したスルホキシド基、特に、一価の $S(O)_{1-2}-R_e$ 基、または式Iの化合物において有機基に結合した二価の $-S(O)_{1-2}-$ 基のことをいう。従って、式Iの化合物において、「スルホニル」は、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ 、並びに化学基 $-S(=O)R_e-$ 、 $-R_eS(=O)-$ 、 $-SO_2R_e-$ 、または $-R_eSO_2-$ を包含することが意図され、この場合においては、 R_e 基はアシルおよびアルコキシカルボニル基に関して上記に列挙したものから選択される。

【0109】

用語「スルホンアミジル(sulfonamidyl)」は、単独または他の基の一部として、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 基(またはN原子に結合した R_a あるいは R_b 以外の他のR基)のことをいい、その中で R_a および R_b は置換アルキル基に関して上記に定義したとおりである。従って、スルホンアミジル基は、化学基 R_a および R_b のうちの 하나가結合である場合、二価であり得る。それ故に、式Iの化合物において、スルホンアミジルは $-S(O)_2NR_a-$ 基を意味することが意図される。

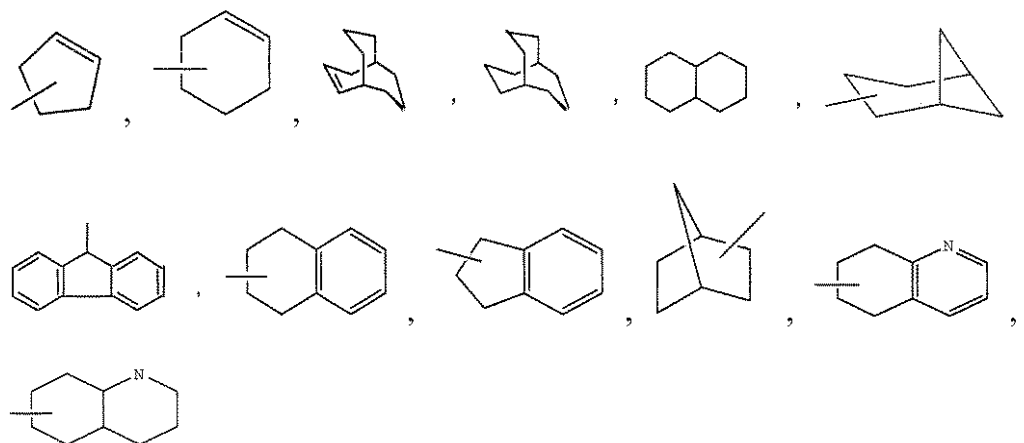
【0110】

用語「シクロアルキル」は、単独または他の基の一部として、3から9、望ましくは3から6の炭素原子の、完全に飽和されたおよび一部が不飽和の炭化水素環のことをいう。従って、用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル(例えばシクロヘキセニル)環を含むことが意図される。用語「シクロアルキル」には、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ($=O$)、 OR_a 、 SR_a 、($=S$)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(アルキル)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}アルキレン)CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-アルキル$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群より選択される、0、1、2または3の置換基を有する環が含まれ、その中で、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基に関して上記で定義されるとおりであり、また同様に、置換アルキル基に関する定義において上記で列挙されるように適宜置換される。用語「シクロアルキル」にもまた、それに縮合した第二の環(例えば、ベンゾ、ヘテロシクロ、またはヘテロアリール環が含まれる)を有するか、あるいは3から4の炭素原子の炭素-炭素架橋を有する環が含まれる。シクロアルキルがさらなる環で置換される(またはそれに結合する第二の環を有する)場合、前記の環は同様に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}アルキル)$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-S(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH(アルキル)$ 、および/または $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)N(C_{1-4}アルキル)_2$ のうちの1から2つで適宜置換される。

【0111】

従って、式(I)の化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなど、並びに以下の環基、

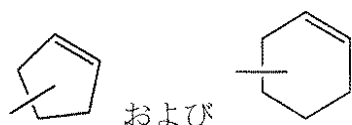
【化 1 2 4】



10

などが含まれ、これらは、環のいずれの可能な原子で適宜置換され得る。望ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、

【化 1 2 5】



20

が含まれる。

【0 1 1 2】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、単独または他の基の一部として、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードのことをいう。

【0 1 1 3】

用語「ハロアルキル」は、単独または他の基の一部として、1以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」にはモノ、ビおよびトリフルオロメチルが含まれる。

30

【0 1 1 4】

用語「ハロアルコキシ」は、単独または他の基の一部として、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」には OCF_3 が含まれる。

【0 1 1 5】

用語「アリール」は、単独または他の基の一部として、フェニル、ビフェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルのことをいう。用語「アリール」には、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3の置換基を有する環が含まれ、その中で、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基に関して上記で定義される通りであり、また同様に、上記に列挙したように、あるいは上記に示したアルキルに対する置換基のいずれかのように適宜置換される。さらに、アリールに結合した2つの置換基、特にフェニル基、は結合して、さらなる環、例えば、縮合またはスピロ環、例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、あるいは縮合ヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成し得る。アリールがさらなる環で置換されている(またはそれに結合する第二の環を有する)場合、前記の環は同様に、1から4、望ましくは (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$

40

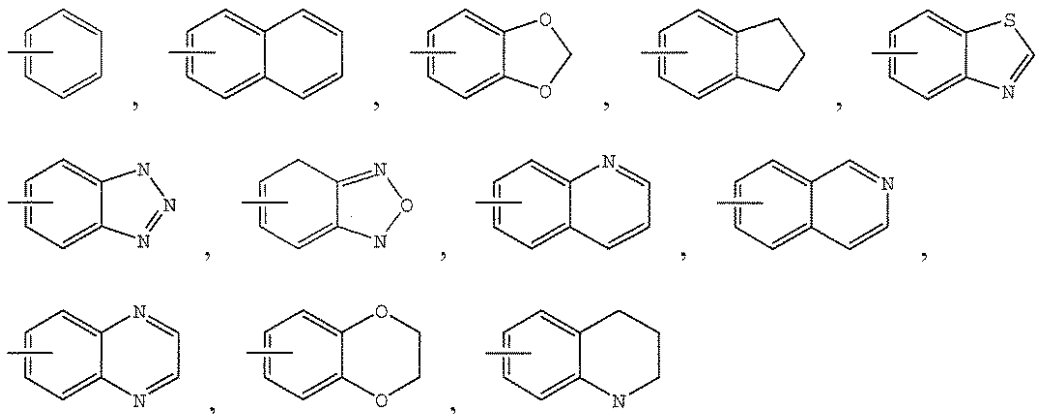
50

ル)、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}(\text{アルキル})$ 、および/または $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ のうちの 1 または 2 で適宜置換される。

【0116】

従って、アリール基の例としては:

【化126】



10

20

などが含まれ、それは適宜、いずれの可能な炭素原子または窒素原子で置換され得る。望ましいアリール基は適宜置換されたフェニルである。

【0117】

用語「ヘテロシクロ」または「ヘテロ環の」あるいは「シクロヘテロアルキル」は、単独または他の基の一部として、置換および無置換の非芳香族性の3から7員単環式基、7から11員二環式基、および10から15員三環式基のことをいい、その中で少なくとも一つの環は、少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)(シクロヘテロアルキルまたはヘテロシクロアルキルともいわれる)を有する。ヘテロ原子を含むヘテロシクロ基の各環は、1または2の酸素あるいは硫黄原子および/または1から4の窒素原子を含み得るが、但し、各環のヘテロ原子の総数は4以下であるが、さらに、但し、環は少なくとも一つの炭素原子を含む。二環式基および三環式基を完成させる縮合環は炭素原子のみを含むことができ、飽和、部分飽和、または不飽和であってよい。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜四級化され得る。ヘテロシクロ基は、いずれの可能な窒素原子または炭素原子に結合し得る。ヘテロシクロ環には、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ ($=\text{O}$)、 OR_a 、 SR_a 、($=\text{S}$)、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3の置換基が含まれ、その中で、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基に関して上記で定義されるとおりであり、また同様に、上記に列挙されるように適宜置換される。ヘテロシクロがさらなる環で置換される場合、前記の環は同様に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}(\text{アルキル})$ 、および/または $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ のうち1から2つで適宜置換される。

30

40

50

【0118】

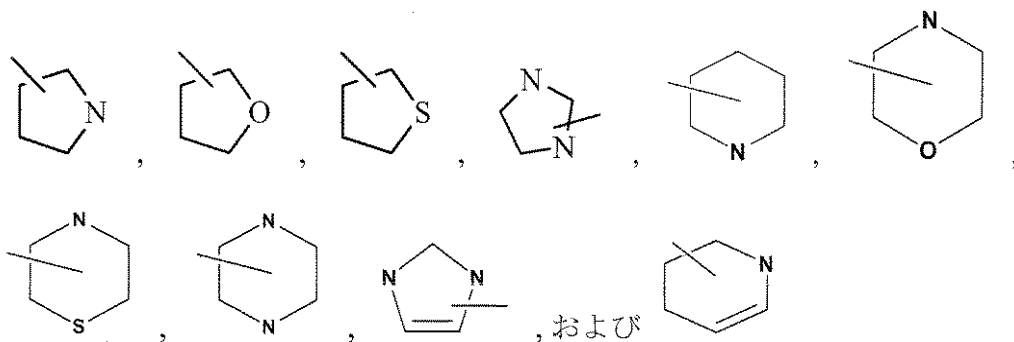
単環式基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル (isoxazolinyll)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロリジニル (oxopyrrolodinyll)、2-オキソアゼピニル (oxoazepinyll)、アゼピニル (azepinyll)、4-ピペリドニル (piperidonyll)、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが含まれる。二環式ヘテロシクロ基の例としては、キヌクリジニルが含まれる。

【0119】

10

式(1)の化合物の望ましいヘテロシクロ基としては、

【化127】



20

が含まれ、それは適宜置換され得る。

【0120】

用語「ヘテロアリール」は、単独または他の基の一部として、置換および無置換芳香族5または6員単環式基、9または10員二環式基、および11から14員三環式基のことをいい、少なくとも一つの環において少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する。ヘテロ原子を有するヘテロアリール基の各環は1または2の酸素原子または硫黄原子および/または1から4の窒素原子を含むことができるが、但し、各環のヘテロ原子の総数は4以下であり各環少なくとも一つの炭素原子を有する。二環式基および三環式基を完成させる縮合環は炭素原子のみを有し、飽和、部分飽和、または不飽和であってよい。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜四級化され得る。二環式または三環式ヘテロアリール基には少なくとも一つの完全な芳香環が含まれていなければならないが、他の縮合環は芳香族あるいは非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、いずれの環のいずれの可能な窒素原子または炭素原子に結合し得る。ヘテロアリール環基には、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(アルキル)3+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、オキソ $(=O)$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}アルキレン)CO_2R_b$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3の置換基が含まれ得るが、その中で、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基に関して上記に定義されるとおりであり、また同様に、上記に列挙されるように適宜置換される。ヘテロアリールがさらなる環で置換される場合、前記の環は同様に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}アルキル)$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-S(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH(アルキル)$ 、および/または $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)N(C_{1-4}アルキル)_2$ のうち1から2つで適宜置換される。

30

40

50

【0121】

単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル (pyrazolyl)、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが含まれる。

【0122】

二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル (benzodioxolyl)、ベンゾキサゾリル (benzoxazolyl)、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル (benzimidazolyl)、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル (chromonyl)、クマ

10

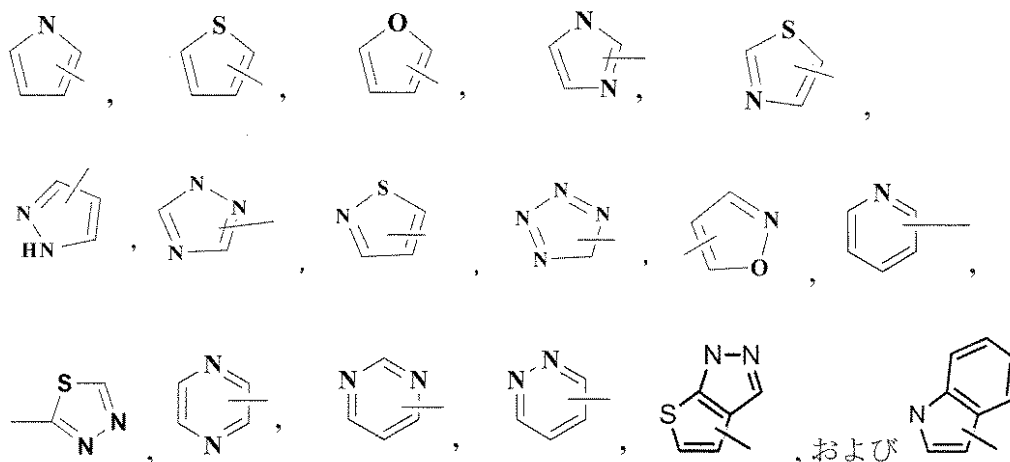
【0123】

三環式ヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンゾイドリル (benzidolyl)、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

【0124】

式(1)の化合物において、望ましいヘテロアリール基には、

【化128】



20

30

などが含まれ、それは適宜、いずれの可能な炭素原子または窒素原子で置換され得る。

【0125】

他に明記されない限り、特定の名前が付けられたアリール(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル)またはヘテロアリール(例えば、イミダゾリル)について言及される場合、他に特に明記されない限り、その言及には、必要に応じて、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基に関して上記に列挙されたものから選択される、0から3、望ましくは0

40

【0126】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0127】

用語「炭素環」は、全環の全原子が炭素である飽和または不飽和単環または二環を意味する。従って、その用語にはシクロアルキル環およびアリール環が含まれる。炭素環は置換され得るが、その場合、置換基はシクロアルキル基およびアリール基に関して上記に列挙されたものから選択される。

【0128】

用語「不飽和」が本明細書中で環または化学基を示すのに用いられる場合、該環または

50

化学基は、完全に不飽和か、または部分的に不飽和であってよい。

【0129】

本明細書を通して、その化学基および置換基は、当業者によって選択され、安定な成分および化合物、および医薬的に許容される化合物として有用な化合物、および/または医薬的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供し得る。

【0130】

用語「プロドラッグ」は、対象への投与において、代謝過程または化学過程による化学的変換を経て、式(1)の化合物、および/またはその塩、および/またはその溶媒和物を産生する化合物を示す。例えば、カルボキシ基を有する化合物は、プロドラッグとしての役割を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成し、体内で加水分解されることにより、式(1)の化合物そのものを産生することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響のもとで生じるので、そのようなプロドラッグは経口的に投与されることが望ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、あるいは加水分解が血液中で生じる場合に用いられ得る。式(1)の化合物の、生理的に加水分解可能なエステルの例としては、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル）、グルシルオキシメチル、フェニルグルシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチル、および、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの技術分野において用いられる他の周知の生理的に加水分解可能なエステルが含まれる。そのようなエステルは、当該技術分野で公知の通常の方法によって製造されうる。

10

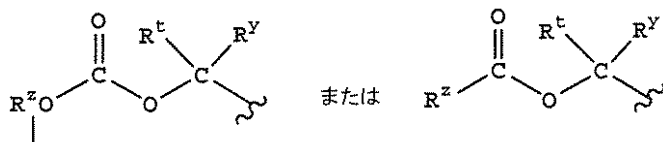
20

【0131】

プロドラッグエステルの例には、以下の化学基：

(1-アルカノイルオキシ)アルキル 例えば、

【化129】



30

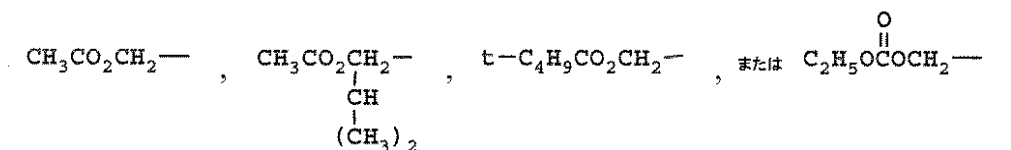
[式中、 R^z 、 R^t および R^y はH、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである；しかしながら、 $R^z\text{O}$ はHOでありえない]

が含まれる。

【0132】

そのようなプロドラッグエステルの例には

【化130】



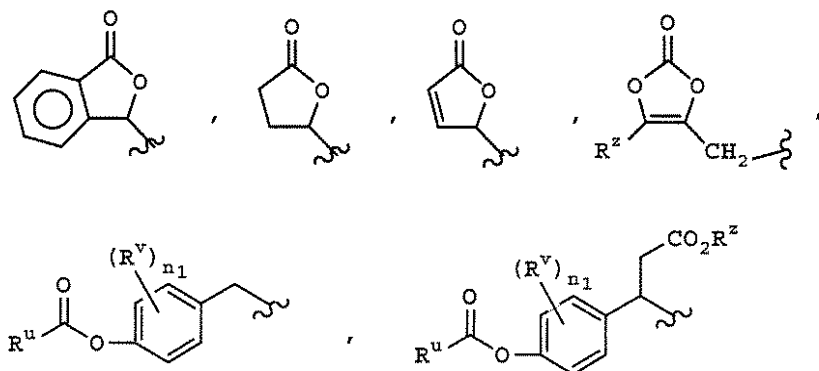
40

が含まれる。

【0133】

好ましいプロドラッグエステルの他の例には

【化 1 3 1】



10

[式中、 R^z はH、アルキル(例えばメチルまたはt-ブチル)、アリールアルキル(例えばベンジル)またはアリール(例えばフェニル); R^v はH、アルキル、ハロゲンまたはアルコキシ、 R^u はアルキル、アリール、アリールアルキルまたはアルコキシであり、 n_1 は0、1または2である]

が含まれる。

【 0 1 3 4】

プロドラッグ誘導体のさらなる例については:

20

a)Design of Prodrugs,edited by H. Bundgaard,(Elsevier,1985)およびMethods in Enzymology,Vol. 112,pp. 309-396,edited by K. Widder,et al. (Academic Press,1985);

b)A Textbook of Drug Design and Development,edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard,Chapter 5,「Design and Application of Prodrugs,」 by H. Bundgaard,pp. 113-191 (1991);および、

c)H. Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews、Vol. 8,pp. 1-38 (1992)

を参照のこと。

【 0 1 3 5】

用語「互変異性体」とは、互変異性体型で存在し得る式(1)の化合物およびその塩を表し、互変異性型では、水素原子がその分子の他の部分に転位し、その結果、その分子の原子間の化学結合が再編成される。当然のことながら、全ての互変異性体型は、それらが存在しうる限り、本発明に含まれる。

30

【 0 1 3 6】

医薬的に許容される「塩」(saltおよびsalts)という用語は、無機塩基および有機塩基により形成される塩基性塩を表す。そのような塩には、アンモニウム塩;アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムおよびカリウム塩(これらが望ましい);アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩;有機塩基との塩、例えばアミン様の塩(例えば、ジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、およびヒドラバミン塩);および、アルギニン、リジンなどのようなアミノ酸との塩;および、両性イオン、いわゆる「分子内塩」などが含まれる。他の塩もまた、例えば、生成物の単離または精製などにおいて有用であるけれども、無毒性で医薬的に許容される塩が望ましい。

40

【 0 1 3 7】

医薬的に許容される「塩」という用語には、酸付加塩も含まれる。これらは、例えば、強い無機酸、例えば鉱酸(例:硫酸、リン酸あるいは、HClまたはHBrなどのハロゲン化水素酸)によって形成されるか、あるいは、強い有機カルボン酸、例えば、1から4の炭素原子を有し、無置換またはハロゲンなどで置換されているアルカンカルボン酸(例:酢酸)、例えば飽和または不飽和ジカルボン酸(例:シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸)、例えばヒドロキシカルボン酸(例:アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸)、例えばアミノ酸(例:アスパラギン酸またはグルタミン酸またはリジンまたはアルギニン)、あるいは安息

50

香酸によって形成されるか、もしくは、有機スルホン酸、例えば、無置換またはハロゲンなどで置換された、(C₁-C₄)アルキルまたはアリールスルホン酸（例：メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸など）によって形成される。

【0138】

本発明の化合物の立体異性体は全て、混合形態か、あるいは純粋または実質的に純粋な形態のいずれかであると考えられる。本発明の化合物は、いずれの炭素原子（R置換基のいずれか一つを含む）にも、不斉中心を有し得る。従って、式Iの化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態か、あるいはその混合物として存在することができる。製造工程には、出発物質としてラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを用いることができる。ジアステレオマーまたはエナンチオマー生成物を製造する場合は、例えばクロマトグラフィーあるいは分別結晶などといった通常の方法により分離することができる。

10

【0139】

本発明の化合物は、遊離型または溶媒和物（例えば水和物）型であり得る。

【0140】

（組み合わせ）

所望であれば、構造Iの化合物は1以上の他のタイプの治療剤、例えば免疫抑制剤、抗ガン剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤、抗うつ剤、抗高脂血症剤または脂質低下薬あるいは脂質調節剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤、降圧剤、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆症剤などと組み合わせて用いることができ、それらは、同じ製剤で経口投与するか、別個の経口製剤で投与するか、または注入によって投与することができる。

20

【0141】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる免疫抑制剤には、シクロスポリン類、例えばシクロスポリンA、ミコフェノレート、インターフェロン- γ 、デオキシスベルゴリン、FK-506または抗-IL-2が含まれる。

【0142】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗ガン剤には、アザチオプリン（azathioprine）、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチン、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチン、などが含まれる。

30

【0143】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗ウイルス剤には、アバカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、ビダラビン、などが含まれる。

【0144】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗炎症剤には、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）類、例えばイブプロフェン、cox-2阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ピロキシカム、ステロイド類、例えばプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、二酢酸トリウムシノロン、金化合物、例えば金チオリンゴ酸ナトリウム、TNF- α 阻害剤、例えばテニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン（シロリムスまたはラパミューン（Rapamune））またはその誘導体、インフリキシマブ（Remicade（登録商標）Centocor, Inc.）、CTLA-4Ig、LEA29Y、抗体、例えば抗ICAM-3、抗IL-2受容体（抗Tac）、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3（OKT-3）、抗CD4、抗CD80、抗CD86、モノクローナル抗体OKT3、CD40およびCD154（別名「gp39」）間の相互作用を遮断する薬剤、例えばCD40および/またはCD154に特異的な抗体、融合タンパク質、例えばエタネルセプト、CD40および/またはCD154gp39（例：CD40IgおよびCD8gp39）から構築される融合タンパク質、NF- κ B機能の阻害剤、例えば核内移行阻害剤、例えばデオキシスベルグアリン（DSG）が含まれる。

40

【0145】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗真菌剤には、フルコ

50

ナゾール、ミコナゾール、アンホテリシンB、などが含まれる。

【0146】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗生物質には、ペニシリン、テトラサイクリン、アモキシシリン、アンピシリン、エリスロマイシン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、ミノサイクリン、クリンダマイシンまたはセファレキシンが含まれる。

【0147】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗血管過剰増殖剤には、メトトレキサート、レフルノミド、FK506 (タクロリムス、プログラフ (Prograf)) が含まれる。

【0148】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いることができる抗高脂血症剤または脂質低下薬あるいは脂質調節剤には、1、2、3またはそれ以上のMTP阻害剤、HMG CoA 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性の上方調節剤、胆汁酸捕捉剤、および/またはニコチン酸およびその誘導体が含まれ得る。

【0149】

ここで用いられるMTP阻害剤には、米国特許第 5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および米国特許出願第09/175,180号 (1998年10月20日出願、現在は米国特許第5,962,440号) に開示されているMTP阻害剤が含まれる。上記の特許および特許出願のそれぞれに開示されている望ましいMTP阻害剤が、それぞれ望ましい。

【0150】

上記の米国特許および特許出願は全て参照により本明細書に組み入れられる。

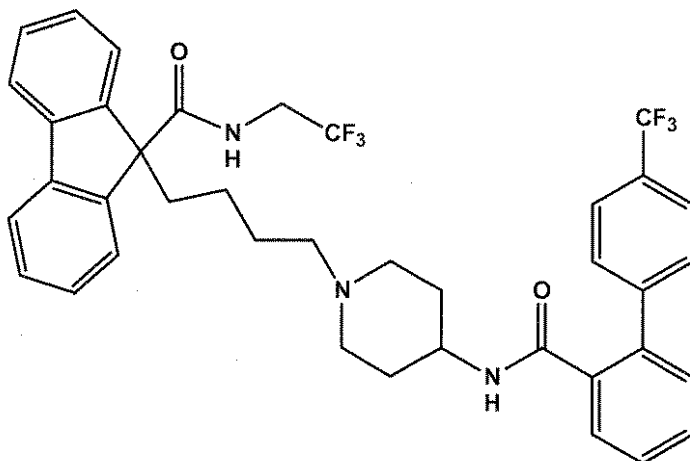
【0151】

本発明により用いられる最も望ましいMTP阻害剤には、米国特許第 5,739,135号および5,712,279号、および米国特許第5,760,246号に記載されている望ましいMTP阻害剤が含まれる。

【0152】

最も望ましいMTP阻害剤は、9-[4-[4-[[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド

【化132】



である。

【 0 1 5 3 】

抗高脂血症剤は、HMG CoA還元酵素阻害剤であることができ、限定はされないが、米国特許第 3,983,140号に開示されているメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第 4,231,938号に開示されているロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、米国特許第4,346,227号に開示されているようなプラバスタチンおよび関連化合物、米国特許第 4,448,784号および4,450,171号に開示されているシンバスタチンおよび関連化合物、が含まれる。ここで使用することができる他のHMG CoA還元酵素阻害剤には、限定はされないが、米国特許第 5,354,772号に開示されているフルバスタチン、米国特許第 5,006,530号および5,177,080号に開示されているセリバスタチン、米国特許第 4,681,893号、5,273,995号、5,385,929号および5,686,104号に開示されているアトルバスタチン、米国特許第 5,011,930号に開示されているイタバスタチン(日産/三共のニスバスタチン(NK-104))、米国特許第 5,260,440号に開示されている塩野義-Astra/Zenecaのピサスタチン(ZD-4522)、および米国特許第 5,753,675号に開示されている関連スタチン化合物、米国特許第 4,613,610号に開示されているメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願WO 86/03488に開示されているメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第 4,647,576号に開示されている6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オン類およびその誘導体、SearleのSC-45355 (3-置換ペンタン二酸誘導体)ジクロロ酢酸、PCT出願WO 86/07054に開示されているメバロノラクトンイミダゾール類似体、フランス特許第2,596,393号に開示されている3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第 0221025号に開示されている2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許第 4,686,237に開示されているメバロノラクトンのナフチル類似体、米国特許第 4,499,289号などに開示されているオクタヒドロナフタレン類、欧州特許出願第 0142146号A2に開示されているメビノリン (ロバスタチン)のケト類似体、および米国特許第 5,506,219号および5,691,322号に開示されているキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。

【 0 1 5 4 】

さらに、ここでの使用に適した、HMG CoA還元酵素の阻害に有用なホスフィン酸化合物が、GB 2205837に開示されている。

【 0 1 5 5 】

ここでの使用に適したスクアレン合成酵素阻害剤には、限定はされないが、米国特許第 5,712,396号に開示されている -ホスホノ-スルホン酸類、Biller et al., J. Med. Chem., Vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871 (1988)に開示されているもの、例えばイソブレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホン酸類、ならびに、他の既知のスクアレン合成酵素阻害剤(例えば米国特許第 4,871,721号、4,924,024号およびBiller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., およびPoulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, Vol. 2, pp. 1-40 (1996)などに開示されている)が含まれる。

【 0 1 5 6 】

さらに、ここでの使用に適した他のスクアレン合成酵素阻害剤には、P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249に開示されているテルペノイドピロリン酸類、Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976)に開示されているファルネシルニリン酸類似体Aおよびプレスクアレンピロリン酸 (PSQ-PP) 類似体、McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987)に報告されているホスフィニルホスホン酸類、および、Capson, T.L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U. of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary (June, 1987)に報告されているシクロプロパン類が含まれる。

【 0 1 5 7 】

ここでの使用に適した他の抗高脂血症剤には、限定はされないが、フィブリン酸誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなど、プロブコール、および米国特許第 3,674,836号に開示されている関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが望ましい)、胆汁酸捕捉剤、例えばコレスチラミン、コレスチボールおよび DEAE-セファデックス

(Secholex (商標登録)、Policexide (商標登録))およびコレスタゲル(三共/Geltex)、
ならびに リポスタビル(Rhone-Poulenc)、エーザイE-5050(N-置換 エタノールアミン誘導
体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスチグマスタニルホ
スホリルコリン (istigmastanylphos-phorylcholine) (SPC、Roche)、アミノシクロデキ
ストリン(田辺製薬)、味の素AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド (住友)、Sandoz 58-0
35、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546(二置換 尿素誘導体)、ニコチン酸
(ナイアシン)、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アス
ピリン、ポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、例えば米国特許第 4,759,923号に開示され
ているもの、4級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)およびイオネン類
、例えば米国特許第 4,027,009号に開示されているもの、および他の既知の血清コレステ
ロール降下剤が含まれる。

10

【0158】

抗高脂血症剤は、ACAT阻害剤、例えば、Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Ava
simibe); 「The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regress
ion of aortic fatty streak area in hamsters」, Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Ire)
l. 137(1), 77-85 (1998), 「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT
inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the
hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc.
Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; 「RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole
ACAT inhibitor」, Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996); 「ACAT
inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities
in experimental animals」, Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger,
Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca Raton,
Fla.; 「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」, Sliskovic et al, Curr.
Med. Chem. 1(3), 204-25 (1994); 「Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase
(ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with
lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7.
Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas
with enhanced hypocholesterolemic activity」, Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. 8(6),
359-62 (1995)に開示されているもの、あるいはTS-962(アセトアミド、N-[2,6-ビス(1-メチル
エチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-) (大正製薬株式会社)であってもよい。

20

30

【0159】

抗高脂血症剤は、LD2受容体活性の上方調節剤、例えばMD-700(1(3H)-イソベンゾフラ
ン、3-(13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5,7-ジメトキシ) (大正製薬株式会社)お
よび、LY295427(コレスタン-3-オル、4-(2-プロパニル)-、(3a、4a、5a)-) (Eli Lilly)
であってもよい。

【0160】

抗高脂血症剤は、コレステロール吸収阻害剤、望ましくはSchering-Ploughのエゼチミ
ベ(SCH58235)およびSCH48461、ならびにAtherosclerosis 115,45-63 (1995)およびJ. Med.
Chem. 41,973 (1998)に開示されているものであってもよい。

40

【0161】

抗高脂血症剤は、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、例えばDrugs of the Future, 24,425-
430 (1999)に開示されているものであってもよい。

【0162】

脂質調節剤は、コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)阻害剤、例えば、Pfizerの
CP 529,414(トルセトラピブ(torcetrapib))(WO/0038722およびEP 818448)および、Pharma
ciaのSC-744およびSC-795であってもよい。

【0163】

50

本発明の組み合わせに用いられるATPクエン酸リアーゼ阻害剤には、例えば、米国特許第 5,447,954号に開示されているものが含まれる。

【0164】

望ましい抗高脂血症剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、イタバスタチンおよびピサスタチンおよび ZD-4522である。

【0165】

上述の米国特許は参照により本明細書に援用される。使用する量および用量は、Physicians' Desk Referenceおよび/または上述の特許に示されるとおりである。

【0166】

本発明の式Iの化合物は、抗高脂血症剤に対して、約500:1～約1:500、望ましくは約100:1～約1:100の範囲内の重量比で用いられる(存在した)。

【0167】

投与量は、年齢、体重および患者の症状、ならびに投与経路、製剤および用法、および目的とする結果に従って、慎重に調節しなければならない。

【0168】

抗高脂血症剤の用量および製剤は、上述した様々な特許および特許出願に開示されているとおである。

【0169】

用いられる他の抗高脂血症剤の用量および製剤は、適用可能な場合、Physicians' Desk Referenceの最新版に記載されているとおである。

【0170】

経口投与の場合、MTP阻害剤を、約0.01 mg～約500 mg、望ましくは約0.1 mg～約100 mgの範囲内の量で、毎日1～4回使用することにより、満足な結果を得られうる。

【0171】

望ましい経口製剤、例えば錠剤またはカプセルは、毎日1～4回、約1～約500 mg、望ましくは約2～約400 mg、より望ましくは約5～約250 mgの量で、MTP阻害剤を含有することができる。

【0172】

経口投与の場合、HMG CoA還元酵素阻害剤、例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンを、Physicians' Desk Referenceに示されている使用量(例えば約1～2000 mg、望ましくは約4～約200 mgの範囲内の量)で用いることにより、満足な結果が得られうる。

【0173】

スクアレン合成酵素阻害剤は、約10 mg～約2000 mg、望ましくは約25 mg～約200 mgの範囲内の量の用量で用いることができる。

【0174】

望ましい経口製剤、例えば錠剤またはカプセルは、HMG CoA還元酵素阻害剤を、約0.1～約100 mg、望ましくは約0.5～約80 mg、およびより望ましくは約1～約40 mgの量で含有し得る。

【0175】

望ましい経口製剤、例えば錠剤またはカプセルは、スクアレン合成酵素阻害剤を、約10～約500 mg、望ましくは約25～約200 mgの量で含有し得る。

【0176】

抗高脂血症剤はまた、15-リポキシゲナーゼ(15-LO)阻害剤(例えば、WO 97/12615に開示されているベンズイミダゾール誘導体、WO 97/12613に開示されている15-LO阻害剤、WO 96/38144に開示されているイソチアゾロン類、および Sendobry et al 「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties」, Brit. J. Pharmacology 120, 1199-1206 (1997)、および Cornicelli et al、 「15-Lipoxygenase and its Inhibiti

10

20

30

40

50

on: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease」, Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20 (1999)に開示されている15-L0阻害剤を含むリポキシゲナーゼ阻害剤であってもよい。

【0177】

式Iの化合物および抗高脂血症剤は、同時に服用される同じ経口製剤か、または別個の経口製剤で、一緒に用いてもよい。

【0178】

上述の組成物は、上述の製剤において、単回用量か、または毎日1~4回の分割用量として投与してもよい。低用量の組み合わせで患者に開始して、徐々に高用量の組み合わせに上げていくことが望ましいであろう。

【0179】

望ましい抗高脂血症剤はプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチン、ならびにナイアシンおよび/またはコレスタゲルである。

【0180】

適宜、式Iの化合物と組み合わせで用いることができる他の抗糖尿病剤は、1、2、3またはそれ以上の抗糖尿病剤あるいは高血糖治療薬（インスリン分泌促進剤またはインスリン抵抗性改善剤を含む）、あるいは他の抗糖尿病剤（望ましくは、本発明の式Iの化合物とは異なる作用機序を有する）であってもよく、ピグアナイド類、スルホニル尿素類、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、例えばチアゾリジンジオン類、αP2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP4)阻害剤、SGLT2阻害剤、および/またはメグリチニド類、ならびにインスリン、および/またはグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)が含まれ得る。

【0181】

他の抗糖尿病剤は、経口高血糖治療薬、望ましくは、例えばメトホルミンまたはフェンホルミンあるいはその塩（望ましくはメトホルミンHCl）といったピグアナイドであってもよい。

【0182】

抗糖尿病剤がピグアナイドである場合、構造Iの化合物は、ピグアナイドに対して、約0.001:1~約10:1、望ましくは約0.01:1~約5:1の範囲内の重量比で用いることができる。

【0183】

他の抗糖尿病剤はまた、望ましくはスルホニル尿素、例えばグリブリド（グリベンクラミドとしても知られる）、グリメピリド（米国特許第 4,379,785号に開示されている）、グリピジド、グリクラジドまたはクロルプロバミド、他の既知のスルホニル尿素、あるいは細胞のATP-依存性チャンネルに作用する他の高血糖治療薬（グリブリドおよびグリピジドが望ましい）であってもよく、同じ経口製剤かあるいは別個の経口製剤で投与してよい。

【0184】

構造Iの化合物は、スルホニル尿素に対して、約0.01:1~約100:1、望ましくは約0.02:1~約5:1の範囲の重量比で用いることができる。

【0185】

経口抗糖尿病剤はまた、グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース（米国特許第 4,904,769号に開示されている）またはミグリトール（米国特許第 4,639,436号に開示されている）であってもよく、同じ経口製剤かあるいは別個の経口製剤で投与してよい。

【0186】

構造Iの化合物は、グルコシダーゼ阻害剤に対して、約0.01:1~約100:1、望ましくは約0.05:1~約10:1の範囲内の重量比で用いることができる。

【0187】

構造Iの化合物は、PPAR アゴニスト、例えばチアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤または他のインスリン抵抗性改善剤（NIDDM患者においてインスリン感受性（sensitivity）効能を有する）、例えばトログリタゾン（米国特許第 4,572,912号に開示されているWarner-L

10

20

30

40

50

ambert' のレズリン (Rezulin) (登録商標)、ロシグリタゾン (SKB)、ピオグリタゾン (武田)、三菱のMCC-555(米国特許第 5,594,016号に開示されている)、Glaxo-WellcomeのG L-262570(ファリグリタザル (farglitazar))、エングリタゾン(CP-68722、Pfizer)またはダルグリタゾン(CP-86325、Pfizer)、イサグリタゾン(MIT/J&J)、JTT-501(レグリタザル (reglitazar))(JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (リボグリタゾン (rivoglitazone))(Sankyo/WL)、NN-2344 (パラグリタゾン (balaglitazone))(Dr. R. ddy/NN)、あるいはYM-440 ((Z)-1,4-ビス-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル)]-フェノキシプロパ2-エン) (山之内) (望ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)と組み合わせて用いてもよい。

【0188】

10

構造Iの化合物は、チアゾリジンジオンに対して、約0.01:1~約100:1、望ましくは約0.05~約10:1の範囲内の量の重量比で用いることができる。

【0189】

スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、約150 mgの経口抗糖尿病剤未満の量で構造Iの化合物と共に単一の錠剤に組み込むことでよい。

【0190】

構造Iの化合物はまた、高血糖治療薬(例えばインスリン)か、あるいはグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)(例えばGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(Haberの米国特許第 5,614,492号に開示されており、参照により援用される))、ならびにA C2993(エクセナチド)(Amylin)およびLY-315902 (8-37-グルカン様ペプチドI(ヒト)、N-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロピル]-26-L-アルギニン-34-[N6-(1-オキソオクチル)-L-リジン]-)(Lilly)と組み合わせて用いてもよく、注入を介して、鼻腔内に、吸入、あるいは経皮的またはパッカル製剤により、投与され得る。

20

【0191】

メトホルミン、スルホニル尿素(例えばグリブライド、グリメピライド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミドおよびグリクラジドなど)、およびグルコシダーゼ阻害剤アカルボースまたはミグリトール、あるいはインスリン(注入、肺、パッカル、または経口用)を有する場合、上述のような製剤で、Physicians' Desk Reference(PDR)に示された量および投与法で、用いることができる。

【0192】

30

メトホルミンまたはその塩を有する場合、約500~約2000 mg/日の範囲内の量で用いることができ、単回用量あるいは毎日1~4回の分割用量で投与され得る。

【0193】

チアゾリジンジオン抗糖尿病剤を有する場合、約0.01~約2000 mg/日の範囲内の量で用いることができ、単回用量あるいは毎日1~4回の分割用量で投与され得る。

【0194】

インスリンを有する場合、Physicians' Desk Reference(PDR)に示された製剤、量および投与法で用いることができる。

【0195】

GLP-1ペプチドが存在する場合、米国特許第 5,346,701号(TheraTech)、5,614,492号および5,631,224号(参照により援用される)に記載のように、経口パッカル製剤として、鼻腔投与あるいは非経口的に投与することができる。

40

【0196】

他の抗糖尿病剤はまた、PPAR / デュアルアゴニスト、例えばAR-H039242(テサグリタザル)(Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (ベンズアミド、5-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]-2-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)-(杏林Merck)ならびに、Murakami et al, 「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats」, Diabetes 47, 1841-1847 (1998)に開示されている

50

ものであってもよい。

【0197】

抗糖尿病剤は、例えば2000年10月4日出願の米国特許出願第 09/679,027号に開示されており、そこに記載されている投薬量で使用する、SGLT2阻害剤であってもよい。上記の出願において望ましいとされている化合物が望ましい。

【0198】

抗糖尿病剤は、例えば1999年9月7日出願の米国特許出願第 09/391,053号、および2000年3月6日出願の米国特許出願第 09/519,079号などに開示されており、そこに記載されている投薬量で使用する、P2阻害剤であってもよい。上記の出願において望ましいとされている化合物が望ましい。

10

【0199】

抗糖尿病剤は、DP4阻害剤（例えば2001年2月16日出願の米国特許出願第 09/788,173号、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (PROBIODRUG)、WO99/67278 (PROBIODRUG)、WO99/61431 (PROBIODRUG)に開示されている）、Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, (1999)に開示されているNVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン) (Novartis) (望ましい)、TSL-225 (トリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸(Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 1537-1540 (1998)に開示されている)、Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996)に開示されており、上記文献に記載の用量で使用する、2-シアノピロリジド類および4-シアノピロリジド類であってもよい。

20

【0200】

適宜、本発明の式 I の化合物と組み合わせて使用することができるメグリチニドは、レパグリニド、ナテグリニド(Novartis)またはKAD1229(ミチグリニド) (PF/キッセイ)であることができ、レパグリニドが望ましい。

【0201】

式 I の化合物は、メグリチニド、PPAR アゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、aP2阻害剤、DP4阻害剤またはSGLT2阻害剤に対して、約0.01:1～約100:1、望ましくは約0.05～約10:1の範囲内の重量比で用いることができる。

【0202】

適宜、式 I の化合物と共に使用することができる他のタイプの治療剤には、1、2、3またはそれ以上の抗肥満剤（ β 3アドレナリン作動薬、リパーゼ阻害剤、セロトニン(およびドーパミン)再摂取阻害剤、P2阻害剤、甲状腺受容体アゴニストおよび/または食欲抑制剤を含む）が挙げられる。

30

【0203】

適宜、式 I の化合物と組み合わせて使用することができる β 3アドレナリン作動薬には、AJ9677(ラファベグロン)(武田/大日本)、L750355(ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-)(Merck)、またはCP331684(4-[2-[[2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2(R)-ヒドロキシエチル]-アミノ]エトキシ]フェニル]酢酸)(Pfizer)、あるいは、米国特許第 5,541,204号、5,770,615号、5,491,134号、5,776,983号および5,488,064号に開示されている他の既知の β 3アゴニストが挙げられ、AJ9677、L750,355 (ベンゼンスルホンアミド、N-[4-[2-[[2-[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-)およびCP331684が望ましい。

40

【0204】

適宜、式 I の化合物と組み合わせて使用することができるリパーゼ阻害剤には、オーリスタットまたはATL-962(Alizyme)が挙げられ、オーリスタットが望ましい。

【0205】

適宜、式 I の化合物と組み合わせて使用することができるセロトニン(およびドーパミン)再摂取阻害剤には、シブトラミン、トピラメート(Johnson & Johnson)またはアキ

50

ソカイン (Regeneron) が挙げられ、シブトラミンおよびトピラメートが望ましい。

【0206】

適宜、式 I の化合物と組み合わせて使用することができる甲状腺受容体アゴニストには、WO97/21993 (U. Cal SF)、WO99/00353 (KaroBio)、WO00/039077 (KaroBio)、および2000年2月17日出願の米国仮特許出願第60/183,223号に開示されている甲状腺受容体リガンドが挙げられ、KaroBio出願の化合物および上記米国仮特許出願の化合物が望ましい。

【0207】

適宜、式 I の化合物と組み合わせて使用することができる食欲抑制剤には、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールが挙げられ、デキサンフェタミンが望ましい。

10

【0208】

上述した様々な抗肥満剤は、式 I の化合物と同一の製剤か、あるいは異なる製剤において、当技術分野またはPDRで広く知られている用量および用法で用いることができる。

【0209】

式 I の化合物と組み合わせて使用することができる降圧剤には、ACE阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、NEP/ACE阻害剤、ならびにカルシウムチャンネル遮断薬、アドレナリン遮断剤および他のタイプの降圧剤（利尿薬を含む）が含まれる。

【0210】

本明細書で用いられ得るアンギオテンシン変換酵素阻害剤には、メルカプト(-S-)部分を含有するもの、例えば置換プロリン誘導体、例えば上記Ondettiらの米国特許第4,046,889号に開示されているもののいずれか（カプトプリル、すなわち1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンが望ましい）、および置換プロリンのメルカプトアシル誘導体、例えば米国特許第4,316,906号に開示されているもののいずれか（ゾフェノプリルが望ましい）が含まれる。

20

【0211】

本明細書で用いられ得るメルカプト含有ACE阻害剤の他の例には、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983)に開示されているレンチアプリル（フェンチアプリル、参天）；ならびに、ピボプリルおよびYS980が含まれる。

【0212】

本明細書で用いられ得るアンギオテンシン変換酵素阻害剤の他の例には、上記の米国特許第4,374,829号に開示されているもののいずれか（N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわち、エナラプリルが望ましい）、米国特許第4,452,790号に開示されているホスホン酸置換アミノ酸またはイミノ酸、あるいは塩のいずれか（(S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシ-(4-フェニルブチル)ホスフィニル]オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリンまたは(セロナプリル)が望ましい）、上記の米国特許第4,168,267号に開示されているホスフィニルアルカノイルプロリン（ホシノプリルが望ましい）、米国特許第4,337,201号に開示されているホスフィニルアルカノイル置換プロリンのいずれも、および上述の米国特許第4,432,971号に開示されているホスホンアミデートが含まれる。

30

【0213】

本明細書で用いられ得るACE阻害剤の他の例には、欧州特許出願第80822号および60668号に開示されているBeechamのBRL36,378；C.A. 102:72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40:373 (1986)に開示されているChugaiのMC-838；英国特許第2103614号に開示されているCiba-GeigyのCGS14824 (3-([1-エトキシカルボニル-3-フェニル-(1S)-プロピル]アミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-ベンゾアゼピン-1 酢酸 HCl)、および米国特許第4,473,575号に開示されているCGS16,617 (3(S)-[[[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシペンチル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-エタン酸)；Eur. Therap. Res. 39:671 (1986)；40:543 (1986)に開示されているセタプリル(アラセプリル、大日本)；欧州特許第79-022号およびCurr. Ther. Res. 40:74 (1986)に開示されているラミプリル(Hoechst)；Arzneimittelforschung 34:1254 (1985)に開示されているRu44570(Hoe

40

50

chst)、J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987)に開示されているシラザプリル(Hoffman-LaRoche); FEBS Lett. 165:201 (1984)に開示されているR31-2201(Hoffman-LaRoche); リシノプリル(Merck)、米国特許第4,385,051号に開示されているインダラプリル(indalaprill)(デラプリル); J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643、655 (1983)に開示されているインドラプリル(Schering)、Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986)に開示されているスピラプリル(Schering); Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987)に開示されているペリンドプリル(Servier); 米国特許第4,344,949号に開示されているキナプリル(Warner-Lambert)、およびPharmacologist 26:243、266 (1984)に開示されているCI925(Warner-Lambert)([3S-[2[R^(*)R^(*)]]3R^(*)]-2-[2-[1-(エトキシ-カルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ3-イソキノリンカルボン酸 HCl)、J. Med. Chem. 26:394 (1983)に開示されているWY-44221(Wyeth)が含まれる。

10

【0214】

望ましいACE阻害剤は、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルおよびモエキシプリルである。

【0215】

NEP/ACE阻害剤は中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害活性およびアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性を有するので、本明細書ではこれらも用いることができる。本明細書での使用に適したNEP/ACE阻害剤の例には、米国特許第 5,362,727号、5,366,973号、5,225,401号、4,722,810号、5,223,516号、4,749,688号、米国特許第5,552,397号、米国特許第5,504,080号、米国特許第5,612,359号、米国特許第5,525,723号、欧州特許出願第0599444号、0481522号、0599444号、0595610号、欧州特許出願第0534363号A2、534396号および534492号、および欧州特許出願第0629627号A2に開示されているものが含まれる。

20

【0216】

上記の特許/出願において望ましいとされているNEP/ACE阻害剤およびその用量が望ましく;オマパトリラート([S-(R^{*},R^{*})]-ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-2,2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸(ゲモパトリラート))およびCGS 30440が最も望ましく、それら米国特許は参照により本明細書に援用される。

【0217】

本明細書での使用に適したアンギオテンシンII受容体アンタゴニスト(本明細書ではアンギオテンシンIIアンタゴニストまたはAIIアンタゴニストともいう)には、限定はされないが、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、タソサルタンまたはエプロサルタンが含まれ、イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタンが望ましい。

30

【0218】

例えば錠剤またはカプセルなどの望ましい経口製剤は、ACE阻害剤またはAIIアンタゴニストを、約0.1~約500 mg、望ましくは約5~約200 mgおよび、より望ましくは約10~約150 mgの範囲内の量で含有し得る。

【0219】

非経口投与において、ACE阻害剤、アンギオテンシンIIアンタゴニストまたはNEP/ACE阻害剤は、約0.005 mg/kg~約10 mg/kgおよび望ましくは約0.01 mg/kg~約1 mg/kgの範囲内の量で用いられ得る。

40

【0220】

薬剤を静脈内投与する場合は、汎用のベヒクル、例えば蒸留水、生理食塩水、リンゲル液または他の汎用の担体などに製剤化され得る。

【0221】

当然のことながら、本発明書に開示されているACE阻害剤およびAIIアンタゴニストならびに他の降圧剤の望ましい用量は、Physicians' Desk Reference(PDR)の最新版に記載されているとおりであり得る。

50

【0222】

本明細書での使用に適した望ましい降圧剤の他の例には、オマパトリラート（バンレブ（Vanlev（登録商標）））、ベシル酸アムロジピン（ノルバスク（Norvasc（登録商標）））、プラゾシンHCl（ミニプレス（Minipress（登録商標）））、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、ジルチアゼム、フェロジピン、ニソルジピン、イスラジピン、ニカルジピン、アテノロール、カルベジロール、ソタロール、テラゾシン、ドキサゾシン、プロプラノロール、およびクロニジンHCl（カタプレス（Catapres（登録商標）））が含まれる。

【0223】

式Iの化合物と組み合わせて用いられ得る利尿薬には、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロノラクトン、およびインダパミドが含まれる。

10

【0224】

本発明の式Iの化合物と組み合わせて用いられ得る抗血小板剤には、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチド、アナグレリド、およびイフェトロバンが含まれ、クロピドグレルおよびアスピリンが望ましい。

【0225】

抗血小板薬は、PDRに示されている量で使用する事ができる。イフェトロバンは米国特許第5,100,889号に記載されている量で使用する事ができる。

【0226】

本発明の式Iの化合物と組み合わせて本明細書で用いるのに好ましい抗骨粗鬆症剤には、副甲状腺ホルモンまたはビスホスホネート類、例えばMK-217（アレンドロネート）（フォサマックス（Fosamax（登録商標）））が含まれる。

20

【0227】

上記の薬剤に用いられる用量は、Physicians' Desk Referenceに記載されているとおりである。

【0228】

（医薬製剤）

本発明の医薬組成物には、本発明の化合物と一緒に対象に投与することができ、その薬理活性を破壊しない、医薬的に許容される担体、アジュバントまたはベヒクルが含まれる。本発明の医薬組成物に用いられ得る医薬的に許容される担体、アジュバントおよびベヒクルには、限定はされないが、以下の：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型ドラッグデリバリーシステム（「SEDDS」）、例えばd（-）-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート）、医薬製剤に用いられる界面活性剤、例えばTweenまたは他の類似のポリマー型デリバリーマトリックス（polymeric delivery matrices）、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ロウ類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。シクロデキストリン、例えば -、 -および -シクロデキストリン、または化学修飾誘導体（例えばヒドロキシアシルシクロデキストリン2-および3-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを含む）、あるいは他の可溶化誘導体もまた、本発明の調節剤の運搬を増進するために用いられ得る。

30

40

【0229】

本発明の組成物は、以下に記載の他の治療剤を含んでもよく、また例えば、医薬製剤分野において周知である技法をはじめとする技法に従って、汎用の固形または液状のベヒクルあるいは希釈剤、ならびに望ましい投与方法に適したタイプの医薬添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香料など）を用いることにより、製剤化することができ

50

る。

【0230】

本発明の化合物は、いずれの適した方法により、例えば、経口的に、例えば錠剤、カプセル、顆粒剤または散剤などの形態で；舌下に；口腔内に；非経口的に、例えば皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注入あるいは注入技法などによって（例えば、滅菌された注射可能な水性または非水性の溶液または懸濁液として）；鼻に、例えば、吸入スプレーなどによって；局所的に、例えばクリーム剤または軟膏などの形態で；あるいは直腸に、例えば坐薬の形態で；無毒性の、医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含有する投与単位形態で投与することができる。本発明の化合物は、例えば、即時放出または持続放出に適した形態で投与することができる。即時放出または持続放出は、本発明の化合物を含む好ましい医薬組成物の使用によって、もしくは、特に持続放出の場合には、例えば皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置の使用によってなされる。本発明の化合物はまた、リポソームを用いて投与してもよい。

10

【0231】

例示される経口投与用組成物には、例えば、増量用の微結晶セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および当技術分野で知られているような甘味剤または着香剤を含有しうる懸濁液；ならびに例えば、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースおよび/または当技術分野で知られているような他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含有しうる即時放出錠剤が含まれる。本発明の化合物はまた、舌下投与および/または口腔投与により口腔を介して送達され得る。成形錠剤、圧縮錠剤または凍結乾燥錠剤は、用いられ得る例示的な剤形である。例示される組成物には、速溶性希釈剤（例えばマンニトール、ラクトース、スクロースおよび/またはシクロデキストリン類）により本発明の化合物を製剤化するものが含まれる。また、そのような製剤には、セルロース（アビセル（Avicel））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量の賦形剤も含まれうる。そのような製剤にはまた、粘膜付着を助ける賦形剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、無水マレイン酸コポリマー（例えば、ガントレズ（Gantrez））、および放出を制御する薬剤、例えばポリアクリル系コポリマー（例えば、カーボポル（Carbopol）934）も含まれうる。また、滑沢剤、流動促進剤、香料、着色剤および安定剤を、製造および使用が容易になるように添加してもよい。

20

30

【0232】

例示される鼻エアロゾル投与用または吸入投与用の組成物には、例えば、ベンジルアルコールまたは他の好ましい保存剤、生物学的利用能を向上させる吸収促進剤、および/または他の可溶化剤あるいは分散剤（例えば当業者に知られているもの）を含有しうる生理食塩水中の溶液が含まれる。

【0233】

例示される非経口投与用の組成物には、例えば、好ましい無毒性の、非経口的に許容される希釈剤または溶剤（例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張の食塩水（isotonic sodium chloride solution））あるいは他の好ましい分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤（合成モノ-またはジグリセリドを含む）、および脂肪酸（オレイン酸を含む）を含有しうる注入可能な溶液あるいは懸濁液が含まれる。本明細書において、用語「非経口」には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注入または注入技法が含まれる。

40

【0234】

例示される直腸投与用の組成物には、例えば、常温では固体であるが、直腸腔内では液化および/または溶解して薬剤を放出する好ましい非刺激性賦形剤（例えばカカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール）を含有しうる坐薬が含まれる。

【0235】

例示される局所投与用の組成物には、プラスチベース（Plastibase）（ポリエチレンで

50

ゲル化した鉱油)などの局所担体が含まれる。

【0236】

本発明の化合物の有効量は、当業者により決定されることができ、成人に対する例示される用量である、1日あたり体重1kgあたり約0.1~500 mgの活性化合物か、あるいは一日あたり5~2000 mgであり、単回用量または個々の分割用量(例えば1日あたり1~5回)の形態で投与することができる。当然のことながら、個別の対象に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度はさまざまであり、使用する具体的化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、対象の種、年齢、体重、健康状態(general health)、性別および食餌、投与方法および投与時間、排出速度、併用薬、および特定の症状の重症度を含む様々な因子に依存しうる。望ましい治療対象には、動物、最も望ましくは哺乳類種、例えばヒトおよび家畜(例えばイヌ、ネコなど)が含まれる。

10

【0237】

典型的な経口投与用のカプセルは、構造Iの化合物(250 mg)、ラクトース(75 mg)およびステアリン酸マグネシウム(15 mg)を含有する。該混合物を60メッシュの篩に通し、No. 1のゼラチンカプセルに充填する。

【0238】

典型的な注入用製剤は、構造Iの化合物250 mgを無菌でバイアルに入れ、無菌で凍結乾燥および密封することにより、製造される。使用において、該バイアルの内容物を2 mLの生理食塩水と混合して、注入用調製品を作る。

【0239】

実施例の化合物は、AP-1活性の阻害剤であり、および/または、グルココルチコイド受容体の既知のリガンドに対抗する。

20

【0240】

同一のおよび/または類似のアッセイが、2002年7月18日に出願された同時係属中の仮特許出願番号第60/396,907号に記述されており、参照により、全てが本明細書に援用される。

【0241】

(アッセイ)

GR 結合アッセイ

グルココルチコイド受容体結合アッセイ(I)^a

30

ヒトグルココルチコイド受容体に対する試験化合物の親和性(affinity)を測定するために、市販のキット(Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit、Invitrogen Part # 2893)を使用した。簡単に述べると、精製ヒト組み換え完全長グルココルチコイド受容体(2 nM)を、試験化合物の存在または非存在下で、蛍光標識グルココルチコイド(1 nM Fluormone GS Red)と混合した。遮光において室温で2時間のインキュベーション後、試料の蛍光偏光(FP)を測定した。受容体、蛍光プローブ(すなわち、Fluormone GS Red)および5 μMデキサメサゾンの混合物のFPがバックグラウンド蛍光または100%阻害を表し、一方、デキサメサゾンを含まない(ただしベヒクルの存在下だが)混合物のFPを100%結合とした。次いで、試験化合物の阻害百分率を5 μMデキサメサゾン含有試料と比較し、デキサメサゾンを100%、阻害なしを0%とする%相対結合活性として表した。試験化合物は、8.5E-05 μM~5 μMの範囲の濃度で分析した。

40

【0242】

グルココルチコイド受容体結合アッセイ(II)^b

グルココルチコイド受容体上での化合物の結合を測定するために、市販のキット(Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit、PanVera Co.、Madison、WI、P2816)を使用した。簡単に述べると、組換え発現ヒト完全長グルココルチコイド受容体を含む細胞溶解物を、蛍光標識グルココルチコイド(4nM FITC-デキサメサゾン)±試験分子と混合した。室温で1時間後、試料の蛍光偏光(FP)を測定した。受容体、蛍光プローブ(すなわち、FITC-デキサメサゾン)および1mMデキサメサゾンの混合物のFPがバックグラウンド蛍光または100%阻害を表し、一方、デキサメサゾンを含まない混合物のFPを100%結合とした

50

。次いで、試験分子の阻害百分率を1mMデキサメサゾン含有試料と比較し、デキサメサゾンを100%、阻害なしを0%とする%相対結合活性として表した。試験分子は、0.1 nM ~ 40 μ Mの範囲の濃度で分析した。

【0243】

細胞転写抑制アッセイ

試験分子のAP-1誘導性転写活性阻害能力を測定するために、ルシフェラーゼ遺伝子が後続している7xAP-1 DNA結合部位(pAP-1-Lucプラスミド、Stratagene Co. La Jolla, CA)を含有するプラスミドにより安定にトランスフェクトされたA549細胞を使用した。10ng/mlのミリスチン酸ホルボール(PMA) ± 試験分子で7時間、細胞を活性化した。7時間後、ルシフェラーゼ試薬を添加して、細胞内のルシフェラーゼ酵素活性を測定した。ルシフェラーゼ試薬と細胞を10分間インキュベーション後、TopCount発光カウンターで発光を測定した。AP-1活性の抑制を、PMAのみによって誘導されるシグナルの減少百分率として算出した。試験分子は、0.1nM ~ 40 μ Mの範囲の濃度で分析した。エクセルフィット(Excel fit)(Microsoft Co.)などの検量線フィッティング方法を用いて、EC₅₀を決定した。EC₅₀は、転写の最大阻害の50%抑制(すなわちAP-1活性の50%低下)を示す試験分子濃度である。EC₅₀がない場合、記録された最大阻害率が、10マイクロモルの化合物濃度におけるAP-1の阻害である。

10

【0244】

他のレポーターおよび細胞株もまた、細胞転写抑制アッセイに用いることができる。同様のアッセイを行って、NF- κ B活性を測定する。NF- κ B DNA結合部位を含有するプラスミド、例えばpNF- κ B-Luc(Stratagene, LaJolla CA)、およびPMAあるいは別の刺激物、例えばTNF- α またはリポ多糖類を用いて、NF- κ B経路を活性化する。Yamamoto K., et al., J. Biol. Chem., Dec 29, 270(52):31315-20 (1995)に記載されているものと同様のNF- κ Bアッセイを用いることができる。

20

【0245】

上記の細胞転写抑制アッセイを用いて、いずれのNHRによる転写抑制を測定することができる。アッセイに、AP-1またはNF- κ Bにより媒介される転写を誘導し得る刺激物(例えば、PMA、リポ多糖、TNF- α など)などの成分の添加が必要とされうことは、当業者には理解されるであろう。

30

【0246】

さらに、AR媒介転写抑制はPalvimo. J.J. et al., J. Biol. Chem., Sep 27, 271(39):24151-6 (1996)に記載のアッセイにより測定することができ、PR媒介転写抑制はKalkhoven E., et al. J. Biol. Chem., Mar 15, 271(11):6217-24 (1996)に記載のアッセイにより測定することができる。

【0247】

(略号)

以下の製造と実施例において、以下の略号を使用する。:

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

t-Bu = 三級ブチル

Me = メチル

Et = エチル

TMS = トリメチルシリル

TMSN₃ = トリメチルシリルアジド

TBS = tert-ブチルジメチルシリル

Fmoc = フルオレニルメトキシカルボニル

Boc = tert-ブトキシカルボニル

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

THF = テトラヒドロフラン

Et₂O = ジエチルエーテル

40

50

hex = ヘキサン	
EtOAc = 酢酸エチル	
DMF = ジメチルホルムアミド	
MeOH = メタノール	
EtOH = エタノール	
i-PrOH = イソプロパノール	
DMSO = ジメチルスルホキシド	
DME = 1,2 ジメトキシエタン	
DCE = 1,2 ジクロロエタン	
HMPA = ヘキサメチルリン酸トリアミド	10
HOAcまたはAcOH = 酢酸	
TFA = トリフルオロ酢酸	
TFAA = 無水トリフルオロ酢酸	
i-Pr ₂ NEt = ジイソプロピルエチルアミン	
NaBH ₄ = トリエチルアミン	
NMM = N-メチル モルホリン	
DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン	
NaBH ₄ = 水素化ホウ素ナトリウム	
NaBH(OAc) ₃ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
DIBALH = 水素化アルミニウムジイソブチル	20
LAHまたはLiAlH ₄ = 水素化アルミニウムリチウム	
n-BuLi = n-ブチルリチウム	
LDA = リチウムジイソプロピルアミド	
Pd/C = パラジウム炭素	
PtO ₂ = 酸化白金	
KOH = 水酸化カリウム	
NaOH = 水酸化ナトリウム	
LiOH = 水酸化リチウム	
K ₂ CO ₃ = 炭酸カリウム	
NaHCO ₃ = 重炭酸ナトリウム	30
DBU = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
EDC (あるいはEDC.HCl) またはEDCI (あるいはEDCI.HCl) またはEDAC = 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩 (あるいは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)	
HOBTまたはHOBT.H ₂ O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HOAT = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
BOP試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
NaN(TMS) ₂ = ナトリウムヘキサメチルジシラジドまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	40
Ph ₃ P = トリフェニルホスフィン	
Pd(OAc) ₂ = 酢酸パラジウム	
(Ph ₃ P) ₄ Pd ⁰ = テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
DEAD = アゾジカルボン酸ジエチル	
DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
Cbz-Cl = クロロギ酸ベンジル	
CAN = 硝酸セリウムアンモニウム	
SAX = 強陰イオン交換体	
SCX = 強陽イオン交換体	
Ar = アルゴン	50

N₂ = 窒素

min= 分

hまたはhr = 時間

L = リットル

mL = ミリリットル

μL = マイクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

meq = ミリ当量

RT = 室温

satまたはsat ' d = 飽和

aq. = 水性

TLC = 薄層クロマトグラフィー

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

逆相HPLC = YMC ODS S5 カラムおよび2成分 溶媒A/溶媒B 溶離液を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー

溶媒A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA

溶媒B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA

LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

MSまたはMass Spec = 質量分析

NMR = 核磁気共鳴

NMRスペクトルデータ: s = 一重線; d = 二重線; m = 多重線; br = 幅広; t = 三重線

mp = 融点

【0248】

(実施例)

以下の実施例によって本発明の化合物および出発物質の態様が図示され、本特許請求の範囲に限ることは意図されない。

【0249】

(製造)

以下に述べる製造は、本発明の式Iの化合物の製造に用いられる市販品ではない試薬の合成についてである。表およびスキーム中の全てのキラル化合物は、特に定めのない限り、ラセミ化合物である。

【0250】

逆相プレパラティブ高速液体クロマトグラフィー(「HPLC」)は、YMC S5 ODS カラム(20 x 100、20 x 250、または30 x 250ミリメートル(「mm」))を用いて、島津8A液体クロマトグラフで実施した。0.1%トリフルオロ酢酸(「TFA」)存在下においてメタノール(「MeOH」)/水混合物により、グラジエント溶離を実施した。

【0251】

実施例の特性解析に用いた分析HPLCメソッド

分析HPLCは、以下のメソッドを用いて島津LC10AS液体クロマトグラフで実施した。:
メソッドA(他に明記されない限り、全てのケースに用いた):

4分(「min」)間で0から100%溶媒Bの直線的グラジエント、100%Bでの1分(「min」)間のホールドを含む。

220ナノメートル(「nm」)で紫外(「UV」)可視化

カラム: YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 mm

流速: 4ミリリットル(「mL」)/分

溶媒A: 0.2% リン酸、90% 水、10% メタノール

溶媒B: 0.2% リン酸、90% メタノール、10% 水

10

20

30

40

50

メソッド B:

カラム: Phenomenex Luna C18(2)、4.6 x 50 mm x 5 μ m
 移動相: (A) 10:90 メタノール:水; (B) 90:10 メタノール:水
 緩衝液: 0.1% TFA
 グラジエント範囲: 0-100% B
 グラジエント時間: 4 分
 流速: 4 mL/分
 分析時間: 5 分
 検出:
 検出器 1: 220 nmのUV
 検出器 2: MS(ESI+)
 検出器 3: ELSD

10

メソッド C:

カラム: Waters SunFire C18、4.6 x 50 mm x 5 μ m
 移動相: (A) 10:90 メタノール:水; (B) 90:10 メタノール:水
 緩衝液: 0.1% TFA
 グラジエント範囲: 0-100% B
 グラジエント時間: 4 分
 流速: 4 mL/分
 分析時間: 5 分
 検出:
 検出器 1: 220 nmのUV
 検出器 2: MS (ESI+)
 検出器 3: ELSD

20

メソッド D:

4分間で0から100%溶媒Bの直線的グラジエント、100%Bでの1分間のホールドを含む

220 nmでUV可視化

カラム: YMC CombiScreen ODS-A S5 4.6 x 50 mm

流速: 4 mL/分

溶媒A: 0.2% リン酸、90% 水、10% メタノール

溶媒B: 0.2% リン酸、90% メタノール、10% 水

30

メソッド E:

2分間で0から100%溶媒Bの直線的グラジエント、100%Bでの1分間のホールドを含む

254 nmでUV可視化

カラム: YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 mm

流速: 4 mL/分

溶媒A: 0.2% リン酸、90% 水、10% メタノール

溶媒B: 0.2% リン酸、90% メタノール、10% 水

40

メソッド F:

2分間で0から100%溶媒Bの直線的グラジエント、100%Bでの1分間のホールドを含む

254 nmでUV可視化

カラム: Phenomenex Luna C18 4.6 x 30 mm

流速: 5 mL/分

溶媒A: 0.1% TFA、90% 水、10% メタノール

溶媒B: 0.1% TFA、90% メタノール、10% 水

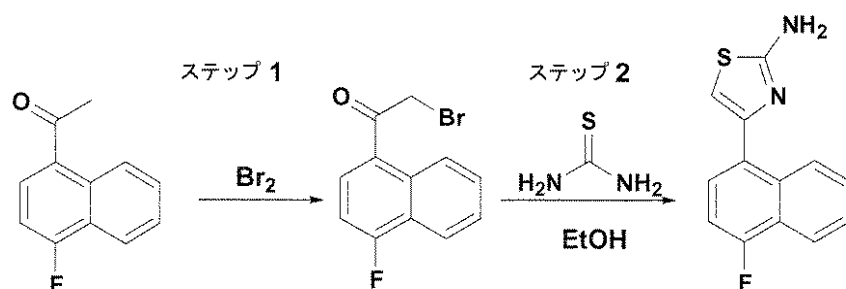
【 0 2 5 2 】

(製造 1)

50

4-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-チアゾール-2-イルアミン

【化 1 3 3】



10

ステップ1

4'-フルオロ-1'-アセトナフトン(28.69ミリモル(「mmol」)、5.4グラム(「g」)) / 1, 4-ジオキサン(18.0 mL)溶液に、0 で、臭素(35.13 mmol、5.61 g)を添加した。室温(「rt」)で3時間(「h」または「hr」)後、該反応混合物を減圧濃縮して、7.66 g(収率(「Y」): 100%)のステップ1の生成物を得た。

【 0 2 5 3】

ステップ2

ステップ1の生成物(28.69 mmol、7.66 g) / エチルアルコール(「EtOH」)(20 mL)溶液に、室温で、チオ尿素(36.13 mmol、2.75 g)を添加した。室温で1時間後、沈殿物が生じた。該反応混合物に水(100 mL)を添加し、該固形物を吸引濾過により回収した。次いで、該固形物を水(3 x 100 mL)およびジクロロメタン(3 x 100 mL)で洗浄し、その後、真空乾燥させて、表題の化合物を5.5 g(Y: 75%)得た。質量分析(「MS」)(E+) m/z: 245 (MH⁺)

20

【 0 2 5 4】

以下の化合物を、製造1の生成物と同様の方法で製造した。:

【表 1】

製造 No.	構造
2	
3	

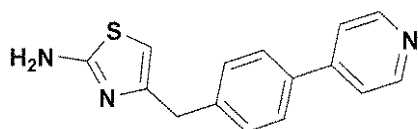
30

【 0 2 5 5】

(製造4)

40

【化 1 3 4】



(a)市販の4-ブロモフェニルアセトン(25 g、117 mmol) / 酢酸30 mLおよび48% HBr15 mL溶液に、臭素(40 g、217 mmol) / 酢酸50 mL溶液を添加した。4時間後、アセトン(150 mL)を添加して、該反応混合物を3日(d)間撹拌した。該反応物をロータリーエバポレーター

50

により濃縮させ、食塩水で希釈し、2 x DCMで抽出した。該DCM抽出物をMgSO₄で乾燥させた。該溶液を濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、DCMを用いてSiO₂でのクロマトグラフィー法で分離して濃油状物4aを20.8 g(98%)得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) : 7.49 (d, 2H)、7.12 (d, 2H)、3.94 (s, 2H)、3.92 (s, 2H)。

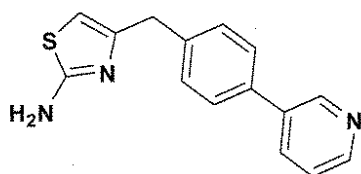
(b)4a(116 mmol) / EtOH 200 mL溶液にチオ尿素(9.0 g、118 mmol)を一度に添加した。該反応物を4時間加熱還流した。該反応物をロータリーエバポレーターで濃縮し、該粗残留物をEtOAcに溶解して、3 x 1N HClで抽出した。該水性抽出物を1N NaOHで塩基性にし、次いで、2 x EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させ、固形物を10%ヘキサン / EtOAc中でトリチュレートした。固形物を回収して真空乾燥させ純粋な6bを18 g(57%)得た。MS結果: (M+H)⁺ = 270。

(c)4b(8.07 g、30 mmol)、4-ピリジンボロン酸(6.1 g、50 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.5 g、3.0 mmol)、30 mLの2M K₂CO₃、および200 mLのDMFでフラスコを満たした。該反応混合物を15分間の窒素バブルにより脱気し、次いで、100 °Cで終夜加熱した。該反応混合物をEtOAcに希釈して3 x 1N HClで抽出した。該水性抽出物を1N NaOHで塩基性にし、次いで、冷蔵に2時間置いた。固形物を回収して真空乾燥させ、純粋な4cを5.4 g(68%)得た。MS結果: (M+H)⁺ = 268。

【 0 2 5 6 】

(製造5)

【化 1 3 5】

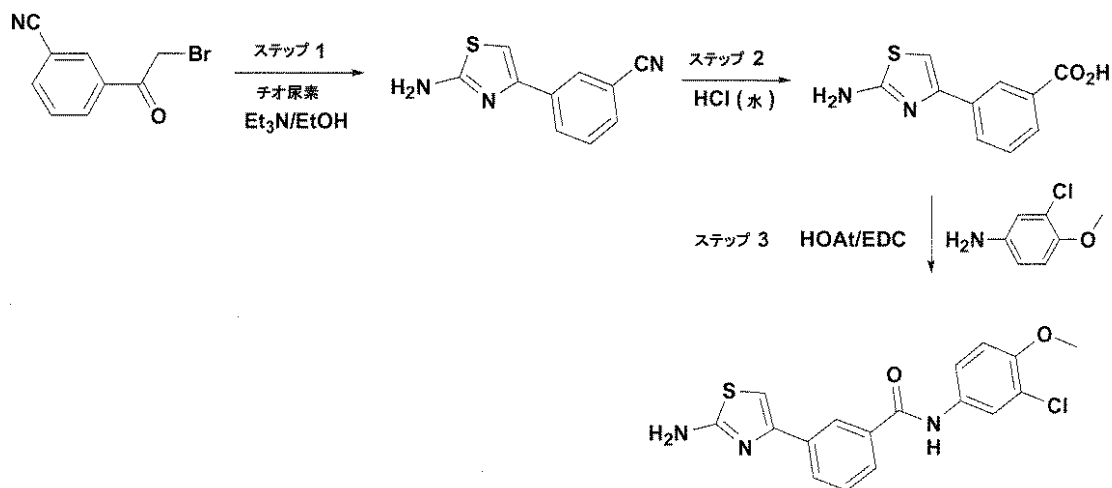


表題の化合物を、4-ピリジルボロン酸を3-ピリジルボロン酸で置換する4cと同様の方法で、中間体ブロミド4bから製造した。MS(E⁻) m/z: 268 (M+H); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1 H)、8.51 (dd, 1 H)、8.13 (dd, 1 H)、7.62 (d, 2 H)、7.53 (dd, 1 H)、7.40 (d, 2 H)、6.15 (s, 1 H)、3.89 (s, 2 H)。

【 0 2 5 7 】

(製造6)

【化 1 3 6】



ステップ1

3-(2-プロモアセチル)ベンゾニトリル(15.0 g、66.6 mmol)(Tanaka et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410に記載の方法により調製) / EtOH(220 mL)溶液に、トリエチルアミン(「TEA」)(9.3 mL、66.6 mmol)およびチオ尿素(6.6 g、86.6 mmol)を添加し、該反

10

20

30

40

50

応物を室温で終夜撹拌した。20時間後、該反応物を減圧濃縮し、残留物を水とEtOAc間で分液処理した。該水層をEtOAc(3x)で洗浄した。該有機抽出物を合わせて、飽和(「sat.」)重炭酸ナトリウム(「NaHCO₃」)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。得られた固形物をEtOAcおよびヘキサンから再結晶化させて、第一バッチで7.78 g、第二バッチで1.87 g(合計収率72%)の淡黄色固形物を得た。MS結果: (M+H)⁺ = 202。¹H-NMR(DMSO) 8.21 s (1H)、8.14 (dd, 1H)、7.72 (dd, 1H)、7.60 (app t, 1H)、7.27 (s, 1H)、7.19 (s, 2H)。

【0258】

ステップ2

ステップ1(6.73 g、33.5 mmol)の生成物を110 mLの濃HClに懸濁し、4時間撹拌しながら還流した。該均一な溶液を氷浴で冷却して、結晶を形成させ、それを濾過して水で洗浄し、真空乾燥させて、目的の生成物を6.89 g得た(収率94%)。MS結果: (M+H)⁺ = 221。

10

【0259】

ステップ3

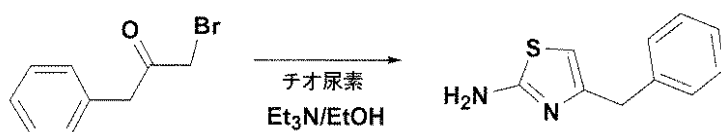
ステップ2の生成物(6.89 g、31.3 mmol) / DMF(100 mL)溶液に、トリエチルアミン(8.8 mL、63 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(「HOAt」)(4.26 g、31.3 mmol)、および3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩(あるいは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)(「EDC」)(6.0 g、31.3 mmol)を添加した。25分撹拌後、3-クロロ-4-アニシジン(5.92 g、37.6 mmol) / 50 mL DMFおよび8.8 mLトリエチルアミン溶液を室温で一度に添加した。24時間撹拌後、該反応物をロータリーエバポレーターにより濃縮し、EtOAcで飽和塩化ナトリウム溶液(「食塩水」)から抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥させて粗精製物を得た。該粗精製物を減圧濃縮し、最少量のEtOAcに溶解してヘキサンでトリチュレートした。得られた固形物を濾過し、トリチュレーションを2回繰り返して、純生成物を計5.7 g(収率51%)得た。MS結果: (M+H)⁺ = 360。¹H-NMR(DMSO) 10.3 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.69 (d, 1H)、7.52 (t, 1H)、7.16 (m, 4H)、3.85 (s, 3H)。

20

【0260】

(製造7)

【化137】



30

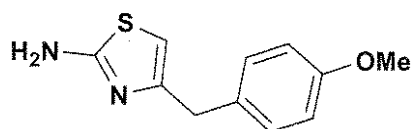
1-ブロモ-3-フェニル-2-プロパノン(2.2 g、10 mmol)(Choi et al., Org. Lett. 2003, vol. 5, no. 4, 411-414に記載の方法により調製) / EtOH(100 mL)溶液に、チオ尿素(1.0 g、13 mmol)を添加し、該反応物を終夜還流にて撹拌した。20時間後、該反応物を減圧濃縮し、水と酢酸エチル(「EtOAc」)間で分液処理した。該水層をEtOAc(3x)で洗浄した。有機抽出物を合わせて、硫酸マグネシウム(「MgSO₄」)で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。得られた固形物を、溶離液として10% MeOH/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固形物を2.1 g得た(収率95%)。MS結果: (M+H)⁺ = 191。クロロホルム(「CDCl₃」)における陽子核磁気共鳴(「¹H-NMR」) 7.2-7.35 m (5H)、6.01 (s, 1H)、4.8-5.3 (bs, 2H)、3.86 (s, 2H)。NMRスペクトルデータ: s = 一重線; d = 二重線; m = 多重線; br = 幅広; t = 三重線。

40

【0261】

(製造8)

【化 1 3 8】



(a) Mazzocchi et al (Synth. Commun. 1986, 309-312)の方法を適用して、4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド(20 mmol、40 mLの0.5 M THF溶液)およびCuBr(574 mg、2.0 mmol) / 50 mL無水エーテルから銅酸化物を調製した。該銅酸化物をエピクロロヒドリン(1.94 g、21 mmol)で処理し、-40℃で20時間撹拌した。該反応物を水でクエンチし、2 x Et₂Oで抽出し、該エーテル抽出物をMgSO₄で乾燥させた。該溶液を濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、25% EtOAc / ヘキサンを用いたSiO₂でのクロマトグラフィー法で分離して、クロロヒドリン5aを黄色油状物として888 mg(22%)得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.18 (d, 2H)、6.88 (d, 2H)、4.0 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.65 (dd, 1H)、3.52 (dd, 1H)、2.83 (d, 2H)。

10

(b) 中間体アルコール8a(888 mg、4.44 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、デスマーチンペルヨージナン(1.88 g、4.44 mmol)で処理した。該反応物を室温に温め、4時間後、TLCモニタリングにより反応は完了した。該反応混合物をロータリーエバポレーターにより濃縮し、該粗残留物をSiO₂(溶離液としてジクロロメタン)で精製して、クロロメチルケトン8bを762 mg(86% Y)得た。

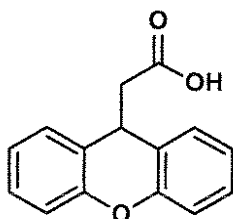
20

(c) この中間体を15 mLのEtOHに溶解し、チオ尿素(302 mg、3.82 mmol) / 5 mL EtOH溶液で処理した。該反応物を減圧濃縮し、固形物が生じ、純粋な8cを黄色固形物として208 mg(80%)得た。MS結果:(M+H)⁺ = 221。

【 0 2 6 2】

(製造9)

【化 1 3 9】



30

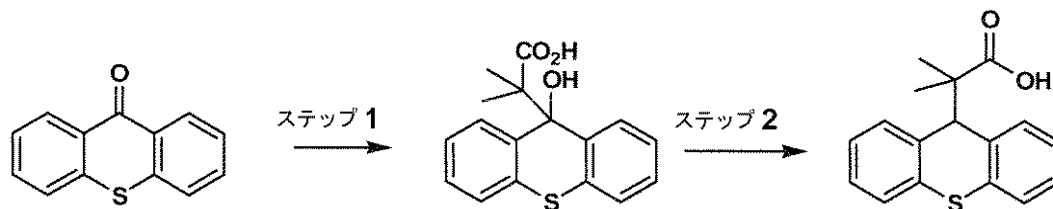
9-ヒドロキシキサントエン(3.96 g、20 mmol)およびマロン酸(2.6 g、25 mmol) / 乾燥ピリジン混合物を窒素下65℃で撹拌すると、その温度で20分後に均一となった。65℃で2時間加熱した後、該溶液を95℃に温め、その温度でさらに4.5時間加熱した。次いで、該溶液を1N HCl水に注ぎ入れ、1時間かけて凝固した油状物を得た。該固形物を回収して水で洗浄し、その後、1N NaOH水とジクロロメタン間で分液処理した。該水層を濃HClで酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。該有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)で濃縮し、オフホワイト/淡いピンク固形物をして生成物(2.48 g、Y = 50%)を得た。MS (E-) m/z: 239(M-H); LC保持時間:3.39分。

40

【 0 2 6 3】

(製造10)

【化 1 4 0】



ステップ 1

ジイソプロピルアミン(9.28 mL、66.16 mmol) / 乾燥THF(70 mL) 溶液に、 -30°C で、*n*-ブチルリチウム(1.6 M / ヘキサン、41.4 mL)を滴下添加した。得られた溶液を 0°C に温め、次いで、イソ酪酸(3.06 mL、33.1 mmol) / THF(10 mL) 溶液を滴下添加した。該混合物を 55°C で1.5時間熱し、その後、室温に冷却し、 0°C で、カニユレを介して少しずつチオキサンテン-9-オン(5.0 g、23.58 mmol) / THF(100 mL)に添加した。氷浴を除去し、該反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、酢酸エチルと1N HCl間で分液処理した。該有機層を1N NaOH水溶液で洗浄した。その後、該塩基性水層を、濃HClの滴下添加によりpH 2まで酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。該有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)で濃縮し、粗精製物(3.5 g)を得、さらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。MS(E⁺)*m/z*: 301(M+H); LC保持時間:3.44 分。

10

【 0 2 6 4】

ステップ 2

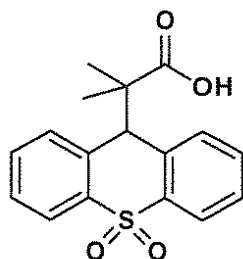
ステップ1の生成物(3.5 g、11.7 mmol) / ジクロロメタン(40 mL) 溶液に、 0°C で、三フッ化ホウ素エーテレート(2.6 mL、20.4 mmol)を添加し、続いてトリエチルシラン(3.4 mL、21.3 mmol)を添加した。得られた溶液を、1時間かけて室温に温めた。室温で2時間後、該反応混合物を、ジクロロメタンと1N NaOH水間で分液処理した。該水層を、濃HClの滴下添加によりpH 2まで酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。該有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)で濃縮し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、1:1酢酸エチル:ヘキサン、生成物のR_f = 0.6)により精製して、生成物(0.7 g)を淡黄色固形物として得た。LC保持時間: 3.83 分。

20

【 0 2 6 5】

(製造11)

【化 1 4 1】



30

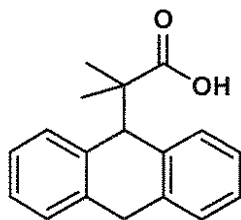
製造9の生成物(100 mg、0.352 mmol) / 氷酢酸(4 mL) 溶液に、 0°C で、過酸化水素(4 mL)を添加した。該溶液を室温に温め、2時間攪拌した。該反応混合物にタングステン酸ナトリウム二水和物(30 mg、0.10 mmol)を添加した。さらに12時間周囲温度で攪拌した後、該反応混合物を酢酸エチルと水間で分液処理した。該有機層を、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液および水で連続して洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、生成物(95 mg、収率85%)を白色固形物として得た。LC保持時間: 2.69分。

40

【 0 2 6 6】

(製造12)

【化 1 4 2】



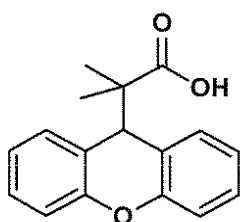
表題の化合物を、チオキサンテン-9-オンをアントロンで置き換えた、製造10の表題の化合物と同様の方法で調製した。

10

【0 2 6 7】

(製造13)

【化 1 4 3】



20

表題の化合物を、チオキサンテン-9-オンを9H-キサンテン-9-オンで置き換えた、製造10の表題の化合物と同様の方法で調製した。

【0 2 6 8】

表題の化合物の別の製造は以下の通りである。：9-ヒドロキシキサンテン(250 mg、1.26 mmol) / ジクロロメタン(11 mL)溶液に、窒素下で、四塩化チタン(1.0M / ジクロロメタン、1.26 mL)を滴下添加し、黄色の不透明な混合物を得た。0 で5分後、メチルトリメチルシリルジメチルケテンアセタール(MTDKA)(0.64 mL、3.15 mmol)を滴下添加し、茶色がかった溶液を得た。0 で30分後、水(3 mL)を添加し、該混合物を10分間攪拌すると、沈殿物の形成を伴って黄色に変化した。該混合物をセライトで濾過し、該有機層を分離し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル / ヘキサン)により残留物を精製して、表題の化合物を得た(178 mg)。LC保持時間：3.89分。

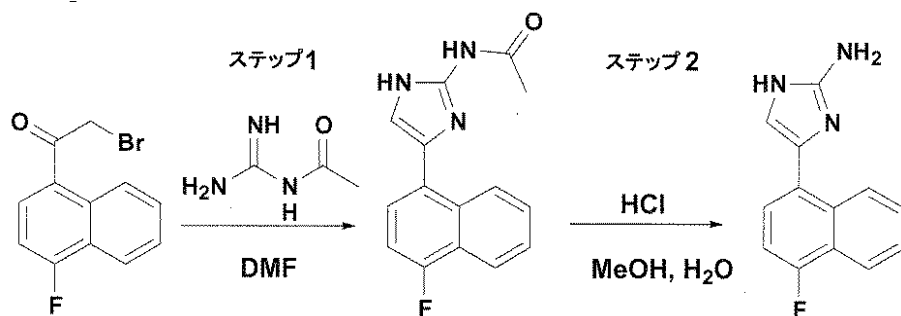
30

【0 2 6 9】

(製造14)

4-[1-(4-フルオロ)ナフチル]アミノイミダゾール

【化 1 4 4】



40

ステップ1

製造1、ステップ1の生成物(18.73 mmol、5.0 g) / DMF(15 mL)溶液に、室温で、1-アセチルグアニジン(57.43 mmol、5.80 g)を添加した。室温で5時間後、該反応混合物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。該有機層を減圧濃縮し、残留物を

50

シリカゲルでのクロマトグラフィー法により分離して(5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した)、ステップ1の生成物を2.0 g(Y: 39%)得た。MS(E+)m/z: 270(MH⁺)。

【0270】

ステップ2

ステップ1の生成物(7.43 mmol、2.0 g)/メタノール(17 mL)溶液に、水(8.5 mL)および12N HCl(12.0 mL)を添加した。還流で1時間後、該反応混合物を約15 mLに減圧濃縮した。次いで、得られた溶液を精製し、cation exchange SPEにより中和して、表題の化合物2aを1.66 g (Y: 99%)得た。MS(E+)m/z: 228(MH⁺)。

【0271】

(製造15)

10

【化145】

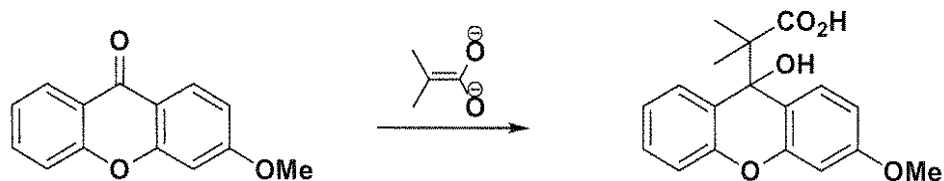


ステップ1

3-ヒドロキシ-9-H-キサントノン(「Sieber linker」)(20.4 g、96.2 mmol)/DMF(475 mL)溶液に、ヨウ化メチル(18.0 mL、287 mmol)を添加し、続いてNaH(60% w/w/鉱油、7.68 g、192 mmol)を添加した。該混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(750 mL)と1N HCl(300 mL)間で分液処理した。再び、該水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて、水(500 mL)、飽和重炭酸ナトリウム、および食塩水で連続して洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該粗固形物をEtOHから再結晶化して、母液の再結晶化により2回目の結晶産物を得、針状結晶体として15aを20.21 g(収率93%)得た。MS m/z: 227(M+H); LC保持時間: 3.38分。

20

【化146】



30

ステップ2

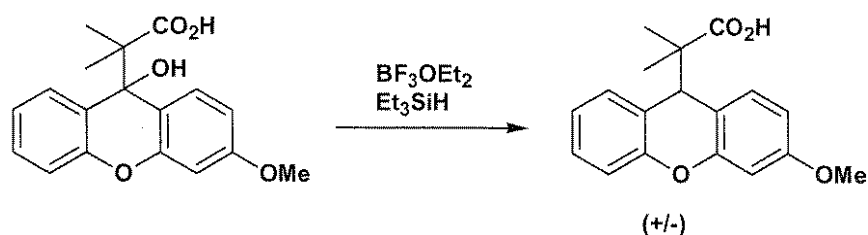
【0272】

ジイソプロピルアミン(6.63 mL、47.25 mmol)/乾燥THF(35 mL)溶液に、-30℃で、nBuLi(1.6 M/ヘキサン、29.6 mL)を滴下添加した。該溶液を0℃に温めた。次いで、イソ酪酸(2.19 mL、23.63 mmol)/THF(10 mL)溶液を滴下添加した。該溶液を55℃で1.5時間加熱した後、室温に冷却し、ケトン15a(3.56 g、15.75 mmol)/THF(30 mL)に、0℃で、カニユールを介して少しずつ添加した。該溶液をゆっくりと室温に温めた。2時間後、LCにより70%の完了が確認された。該反応混合物を、酢酸エチルと1N HCl水溶液間で分液処理した。該有機層を1N NaOH水溶液で洗浄した。該塩基性水層を、0℃で、濃HClの滴下添加によりpH = 2まで酸性化した。該酸性水層を酢酸エチルで洗浄し、該有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させて濃縮し、生成物のアルコール(4.45 g、90% 収率)を得た。MS m/z: 297(M-OH); LC保持時間: 3.22分。

40

【0273】

【化 1 4 7】



ステップ3

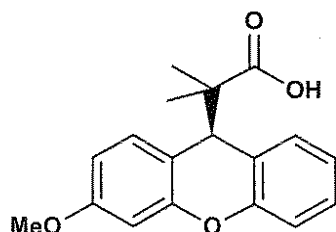
15b(2.81 g、8.95 mmol) / ジクロロメタン(35 mL) 溶液に、0 で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート(2.27 mL、17.9 mmol)を添加し、続いてトリエチルシラン(2.86 mL、17.9 mmol)を添加した。該溶液を1時間かけて室温に温めた。反応は、HPLCで確認されしており、室温2時間で完了した。2時間を超えての反応の継続は、脱炭酸由来の生成物の生成における漸増をもたらした。該反応混合物を、ジクロロメタンと1N NaOH水溶液間で分液処理した。該水層を、濃HClの滴下添加によりpH 2まで酸性化した後、酢酸エチルで洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、固形物として生成物を得た (1.81 g、収率68%)。MS m/z: 321(M+Na); LC保持時間: 3.64分。

【 0 2 7 4】

(製造16)

製造15のラセミカルボン酸をキラルHPLC(Chiralpak AD、1:1 エタノール:メタノール、0.05% TFA、イソクラティック)により分離し、純粋なエナンチオマー16a、16bを得た。

【化 1 4 8】

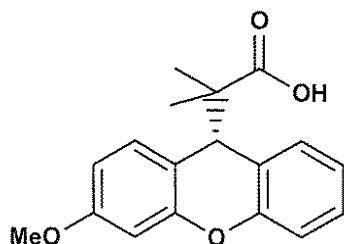


16a

【 0 2 7 5】

最初に、プレパラティブキラルHPLCから分離する。分析用キラルHPLC (Chiralpak AD、4.6 x 250 mm、1:1 エタノール:メタノール、イソクラティック、0.5 mL/分) 保持時間 = 6.41分、> 99.9% ee。

【化 1 4 9】



16b

【 0 2 7 6】

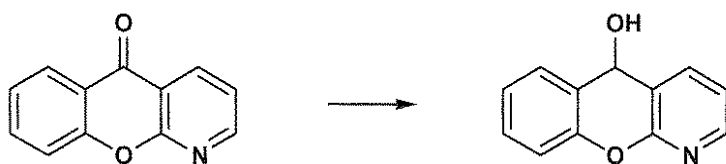
二番目に、プレパラティブキラルHPLCから分離する。分析用キラルHPLC (Chiralpak AD、4.6 x 250 mm、1:1 エタノール:メタノール、イソクラティック、0.5 mL/分) 保持時間 = 10.3分、> 99% ee。16bおよび(R)(+)-2-メチルベンジルアミン由来の塩のX線

結晶解析により、16bはRエナンチオマーであることが判明した。

【0277】

(製造17)

【化150】



10

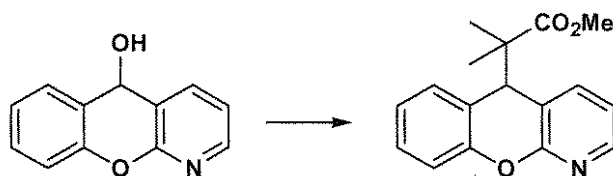
ステップ1

1-アザキサントン(購入、またはVillani et al., J. Med. Chem. 1975、18、1-8.の方法により調製)(18.5 g、94 mmol) / MeOH(650 mL) 懸濁液に、0 で、水素化ホウ素ナトリウム(4.26 g、113 mmol)を10分かけて少しずつ添加した。該反応混合物を室温に温め、15時間撹拌した。該反応混合物のHPLC分析により2つのピークが認められ、一つはアルコールに相当し、他は、LC解析の条件下において生じると推定される9-メトキシ-1-アザキサンテンに相当する。次いで、該淡黄色溶液を3分の1の量まで濃縮し、冷食塩水(500 mL)に注ぎ入れた。この混合物をクロロホルム(2 x 300 mL)で洗浄した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、黄色がかった固形物17a(17.80 g、収率95%)を得て、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。MS(E+)m/z: 200 (M+H); LC保持時間: 2.01分、2.46分。

20

【0278】

【化151】



30

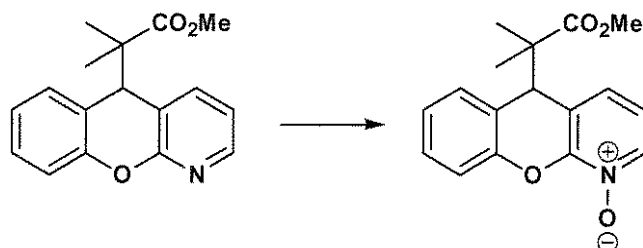
ステップ2

17a(17.80 g、89 mmol) / ジクロロメタン(475 mL) 懸濁液に、0 で、四塩化チタン(1.0 M / ジクロロメタン、89 mL)を滴下添加した。得られた黄褐色の(tan-colored)懸濁液を、0 で10分撹拌した(機械的撹拌が推奨される)後、(1-メトキシ-2-メチルプロブ-1-エニルオキシ)トリメチルシラン(36 mL、173 mmol)を該混合物に滴下添加した。得られた濃い、均一の溶液を0 で1時間撹拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水の添加によりクエンチすると、ガスが発生して白色の沈殿物が形成された。該混合物をセライトにより濾過し、得られた濾過物の有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、固形物(17b)(22.3 g、収率89%)を得て、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。MS(E+)m/z: 284(M+H); LC保持時間: 3.04分。

40

【0279】

【化152】



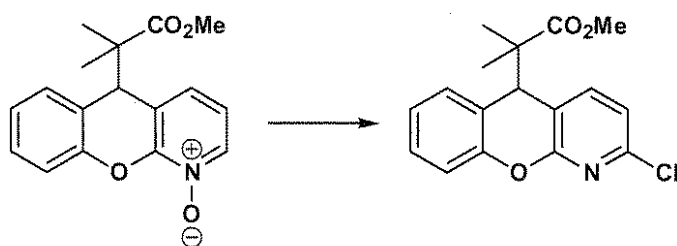
50

ステップ3

17b(21.2 g、74.9 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で、mCPBA(30% m-クロロ安息香酸含有)(53 g)を添加した。2時間後、該反応混合物を、10%亜硫酸ナトリウム水溶液(500 mL)、1N NaOH水(200 mL)、および水(200 mL)で連続的に洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、表題の化合物(17c)をアモルファスの固形物(21.63 g、収率97%)として得て、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。MS (E+)m/z: 300(M+H); LC保持時間: 2.25分。

【0280】

【化153】



10

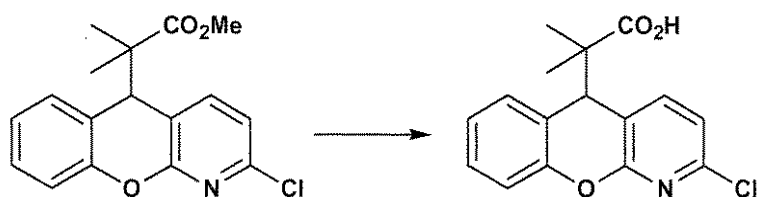
ステップ4

17c(21.15 g、71.0 mmol) / オキシ塩化リン(150 mL)溶液を、90℃で30分間加熱した。次いで、該溶媒を減圧バルブ-バルブ蒸留により除去した。該残留固形物をジクロロメタン(250 mL)に溶解し、氷(3/4を占める)を入れた1Lビーカーに少しずつ移した。固形の炭酸ナトリウムを得られたスラリーに、激しく攪拌しながら、pH 6になるまで、少しずつ添加した(ガスが発生した)。得られたエマルジョンを、終夜、分液漏斗に置いた。該有機層を除去し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)で濃縮し、粗固形物17dを17.37g(粗収率77%)得た。この固形物は、メタノールから高純度に再結晶化され得るか、またはさらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。MS (E+)m/z: 318(M+H); LC保持時間: 3.37分。

20

【0281】

【化154】



30

ステップ5

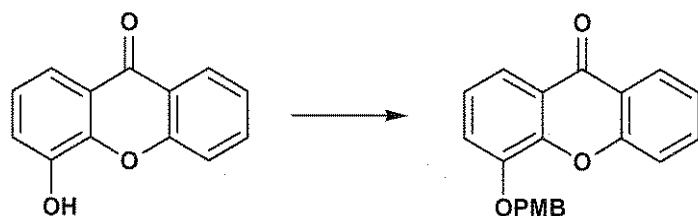
17d(16.08 g、50.7 mmol) / THF(240 mL)およびメタノール(400 mL)溶液に、KOH(28.46 g、507 mmol) / 水(320 mL)溶液を添加した。得られた溶液を10時間加熱還流(65℃)し、次いで、減圧下で約2/3の量まで濃縮した。得られた溶液を、12N HClの滴下添加によりpH 5まで酸性化した後、酢酸エチル(2 x 300 mL)で洗浄した。有機層を合わせて乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濃縮した。該粗カルボン酸化合物(12.6 g)を温めた酢酸エチル(600 mL)に溶解し、ベンジルアミン(9.2 mL、48 mmol)で処理した。該溶液を徐々に室温に冷却し、3時間置いた。該沈殿物を回収して洗浄し(ジエチルエーテル)、次いで、酢酸エチル(350 mL)と1N HCl水溶液(200 mL)間で分液処理した。該有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮し、固形物として17eを得た(8.53 g、2ステップの収率43%)。MS (E+)m/z: 304(M+H); LC保持時間: 3.19分。

40

【0282】

(製造18)

【化 1 5 5】

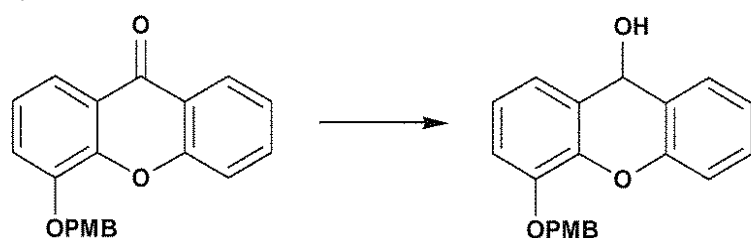


ステップ1

4-ヒドロキシ-9H-9-キサンテノン(Maybridge) (512 mg、2.42 mmol)および4-メトキシベンジルクロリド(0.393 mL、2.90 mmol) / DMF(15 mL) 溶液に、水素化ナトリウム(60 w% / 鉱油、145 mg、3.63 mmol)を添加すると、暗赤色となり、ガスが発生した。室温で3時間後、該反応混合物を、酢酸エチルと1N HCl水溶液間で分液処理した。該有機層を、水、飽和重炭酸ナトリウム水および食塩水で連続的に洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、30% アセトン / ヘキサン)により精製し、生成物18a(420 mg)を得た。MS (E+)m/z: 333(M+H)。

【 0 2 8 3 】

【化 1 5 6】

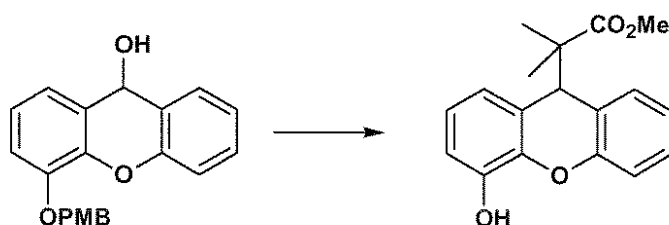


ステップ2

18a(197 mg、0.59 mmol) / THF(6 mL) 溶液を、0℃、窒素下で、水素化アルミニウムリチウム(1.0Mジエチルエーテル溶液、0.59 mL)で処理した。0℃で30分後、水(約2 mL)を該混合物に滴下添加した。0℃で5分間撹拌した後、該混合物を、セライトパッドおよび硫酸ナトリウムにより濾過し、その後、濃縮して18bを得た(183 mg、93%)。MS (E+)m/z: 317(M-OH); LC保持時間: 3.88分。

【 0 2 8 4 】

【化 1 5 7】



ステップ3

18b(181 mg、0.54 mmol) / ジクロロメタン(5 mL) 溶液に、0℃で、四塩化チタン(1.0M / ジクロロメタン、0.54 mL)を滴下添加すると、濃い、暗赤色の溶液が得られ、それは0℃で10分経過すると不透明になった。次いで、(1-メトキシ-2-メチルプロパ-1-エニルオキシ)トリメチルシラン(0.219 mL、1.08 mmol)を滴下添加すると、澄明な、暗赤色溶液となった。0℃で20分後、該反応物を水(1 mL)の添加によりクエンチすると、該混合物は沈殿物の形成とともに無色となった。該混合物をセライトにより濾過した。該有機層を分離して、飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該残留物

10

20

30

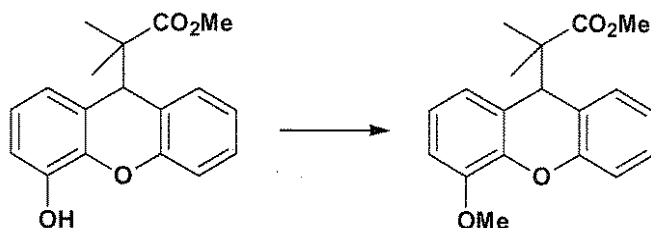
40

50

をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、10~20% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、生成物18cを第3溶出フラクションとして得た(110 mg、68%)。MS (E-)m/z: 297(M-H); LC保持時間: 3.29分。

【0285】

【化158】



10

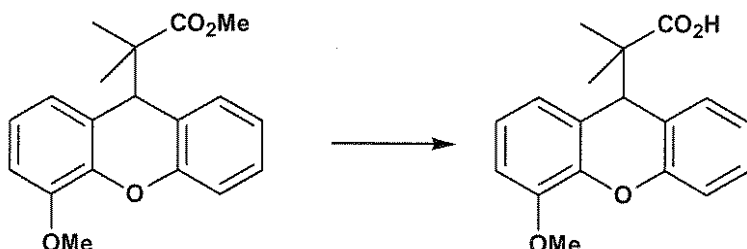
ステップ4

18c(32 mg、0.11 mmol)、ヨウ化メチル(0.014 mL、0.22 mmol)および炭酸セシウム(42 mg、0.13 mmol)/DMF(1 mL)混合物を、60℃で6時間加熱した。次いで、該反応混合物を、酢酸エチルと水間で分液処理した。該有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水、および食塩水で連続的に洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該中間体18d(28 mg、82%)をさらなる精製は行わずに次のステップに用いた。MS (ES+)m/z: 335(M+Na); LC保持時間: 3.57分。

20

【0286】

【化159】



30

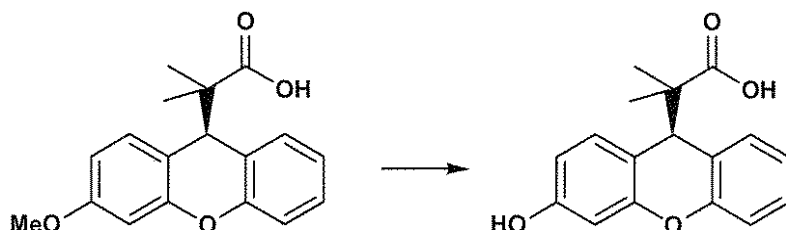
ステップ5

該中間体18eを、17dからの17eの表題の化合物の製造に関して上述したのと同様の方法で、18dから得た。MS (ES-)m/z: 297(M-H); LC保持時間: 3.29分。

【0287】

(製造19)

【化160】



40

製造16aの生成物(600 mg、2.01 mmol)を、3つのマイクロ波反応容器に均等に分けた。各反応容器に、1-メチル-2-ピロリジノン(4 mL)、2-アミノチオフェノール(92 mg、0.74 mmol)および炭酸カリウム(102 mg、0.74 mmol)を添加した。各混合物を、マイクロ波により、205℃で1.5時間加熱した。該反応混合物を合わせて、酢酸エチルと水の間で分液処理した。該有機層を、1N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合わせて約pH 2.0に酸性化した後、酢酸エチル(3x)で抽出した。有機層を合わせて1N HCl水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。プレパラティブHPLCにより残留物を精製して、

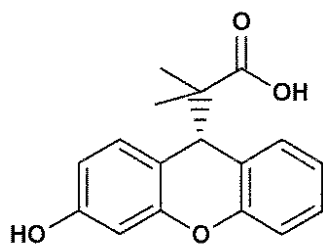
50

生成物を、アモルファスの固形物として得た(400 mg、70%)。MS (ES-)m/z: 283(M-H); LC保持時間: 3.16分。

【0288】

(製造20)

【化161】



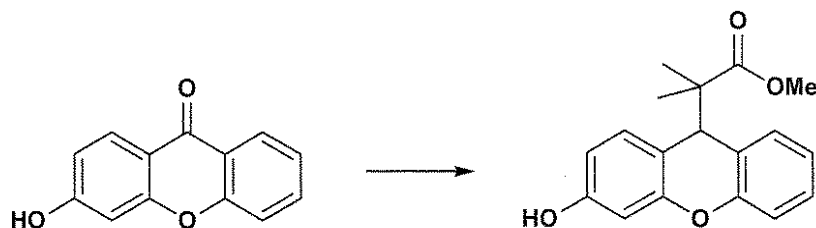
10

表題の化合物を、製造19の表題の化合物の製造に関して上述した方法に従って、製造16bの生成物から製造した。MS (ES-)m/z: 283(M-H); LC保持時間: 3.16分。

【0289】

(製造21)

【化162】



20

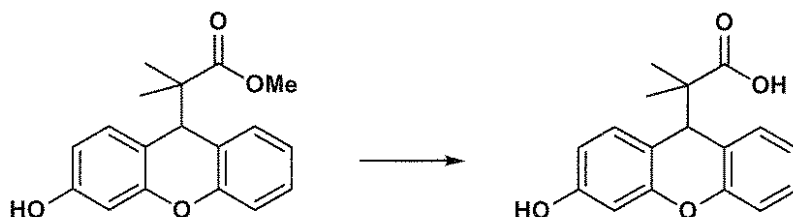
ステップ1

3-ヒドロキシ-9-H-キサンテノン(「Sieber linker」)(1.0 g、4.72 mmol) / ジクロロメタン(10 mL)懸濁液に、0℃、窒素下で、三フッ化ホウ素エーテレート(1.8 mL、14.15 mmol)を10分かけて滴下添加した。0℃で10分撹拌した後、1-メトキシ-2-メチルプロプ-1-エニルオキシ)トリメチルシラン(2.88 mL、14.15 mmol)を該懸濁液に滴下添加すると、添加の間、澄明な暗褐色溶液となり、それをさらに0℃で2時間撹拌した。次いで、別の三フッ化ホウ素エーテレート(1.8 mL、14.15 mmol)を反応混合物に添加し、続いてトリエチルシラン(2.26 mL、14.15 mmol)を添加した。該反応混合物をゆっくりと室温に温めて、15時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水を反応混合物に添加し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を別の飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該粗物質を、シリカゲルのショートカラム(30~50%酢酸エチル/ヘキサン)を通して精製し、生成物21a(1.2g、収率85%)を淡黄色固形物として得た。MS (ES-)m/z: 297(M-H); LC保持時間: 3.42分。

30

【0290】

【化163】



40

ステップ2

21a(133 mg、0.45 mmol) / メタノール(1 mL)、水(2 mL)、DMSO(1 mL)および4N KOH水溶液(1.13 mL)懸濁液を、100℃で3時間加熱した。次いで、該反応混合物酢酸エチルと1N HCl

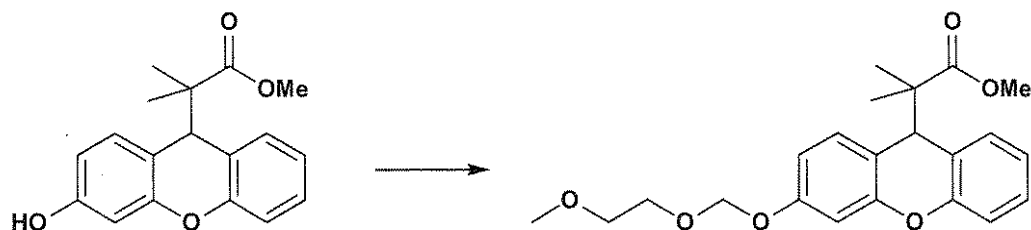
50

Iの間で分液処理した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、生成物21b(124 mg、収率97%)を得た。LC保持時間: 3.15分。

【0291】

(製造22)

【化164】



10

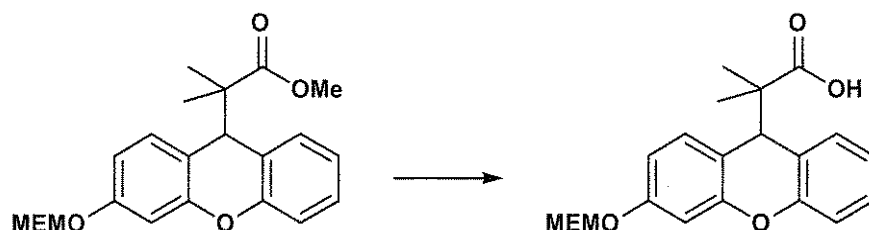
ステップ1

21a(490 mg、1.64 mmol) / THF(15 mL)溶液に、0 で、2-メトキシエトキシメチル(MEM)クロリド(0.282 mL、2.47 mmol)を添加し、続いて水素化ナトリウム (60% w/w / 鉱油、85 mg)を添加した。1.3時間後、該反応混合物を、酢酸エチルと1N HClの間で分液処理した。該有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水および食塩水で連続的に洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、粗精製物22aを油状物として667 mg(ca. 99%)得て、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。LC保持時間: 3.83分。

20

【0292】

【化165】



30

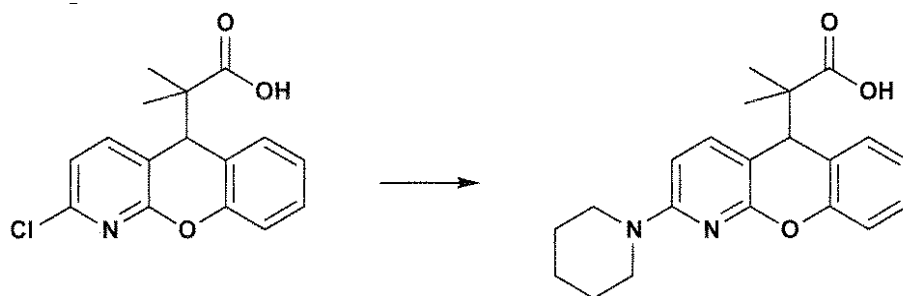
ステップ2

クルードな22a(ca. 1.64 mmol) / メタノール(4 mL)、DMSO(3.5 mL)、および4N KOH(4.1 mL)混合物を100 で3時間撹拌した後、酢酸エチルと1N HCl間で分液処理した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、50~60%酢酸エチル/ヘキサン)により、生成物22b(428 mg、2ステップで70%)を淡黄色油状物として得た。LC保持時間: 3.61分。

【0293】

(製造23)

【化166】



40

密閉チューブ中の製造17eの生成物(1.0g、3.30 mmol) / ピペリジン(15 mL)溶液を、150 で4時間加熱した。次いで、ピペリジンの大部分を減圧除去して固形物を得て、ジエチルエーテル/ヘキサンの1:1溶液に懸濁した。この懸濁物を1N 水酸化ナトリウム溶液で洗

50

浄した。該水層を1:1ジエチルエーテル/ヘキサンで2回洗浄した後、濃HClの滴下添加によりpH 3.0まで酸性化して、酢酸エチルで抽出した。該水層を酢酸エチルで2回洗浄した。酢酸エチル層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮して、黄色固形物(1.10 g、収率95%)を得た。MS (ES+)m/z: 353(M+H); LC保持時間: 3.71分。

【 0 2 9 4 】

(製造24から29)

以下の化合物を製造23の生成物と同様の方法で製造した。

【表 2】

製造 No.	構造
24	
25	
26	
27	
28	
29	

10

20

30

40

【 0 2 9 5 】

(製造30)

製造17(17e)の生成物を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー (SFC)により、純粋なエナンチオマーに分離した。

分取条件A:

カラム: Chiralcel OJ 250 X 30 mm ID; 10 μm

温度: 周囲温度

移動相: CO₂/ MeOH/TFA = 85:15:0.1

50

流速：65 mL/分

注入量：1.2mL

UV 検出：220 nm

分取条件 B:

カラム：Chiralpak AD-H (3 x25cm、5 μm)

BPR圧：100バール

温度：35

移動相：CO₂/MeOH = 88:12

流速：150mL/分

UV 検出：220 nm

10

注入プログラム：スタックド注入 (Stacked Injection) (4.20 分 / 1 サイクル)

注入量：2.20mL

試料調製：20,000mg/450mL MeOH = 46.7mg/mL

分析条件:

カラム：Chiralpak OJ 250 X 4.6 mm ID; 10 μm

温度：周囲温度

移動相：Hex/IPA/TFA = 80:20:0.1

流速：1.0 mL/分

注入量：3 ~ 15 μl

UV 検出：290 nm

20

保持時間 (分): RT₁: 5.349 RT₂: 8.231

【0296】

上記の分取(SFC)条件(分取条件 A)下で溶離する第一ピークは、上記の分析キラルLC条件下でも最初に溶離した。第一溶離物質の試料(30a)を、(R)-(+)- α -メチルベンジルアミンで共結晶化した。このようにして得られた結晶物質のX線結晶構造決定により、30aは「R」絶対立体化学であることが判明した。従って、「分取条件 A」の第二溶離エナンチオマー(30b)は「S」絶対立体化学であると推測された。17eのSFC分離条件を上記のとおり(「分取条件 B」)さらに最適化し、「S」エナンチオマー(30b)が最初に溶離した場合、「R」エナンチオマー(30a)が二番目に溶離した(上記の分析条件下で両方の分取メソッド(AおよびB)から得られたホモキラル化合物のクロマトグラフの比較により確認した)。

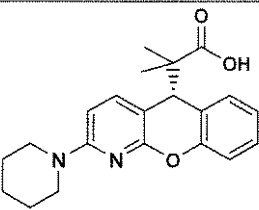
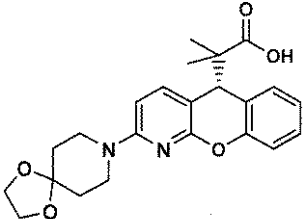
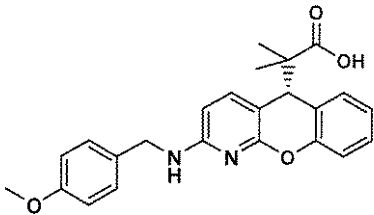
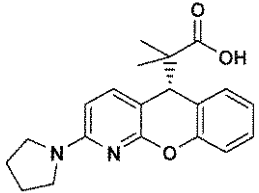
30

【0297】

(製造31から34)

以下の化合物を、上記の製造23から29の表題の化合物の製造と同様の方法で、30aから調製した。

【表 3】

製造 No.	構造
31	
32	
33	
34	

10

20

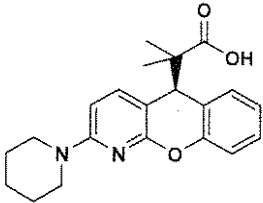
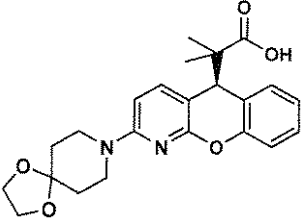
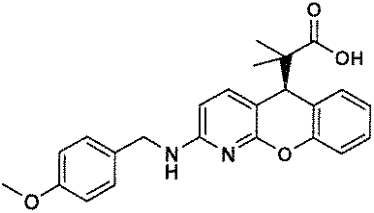
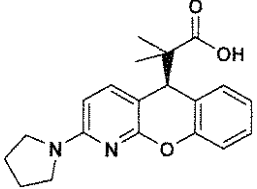
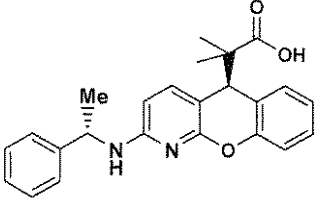
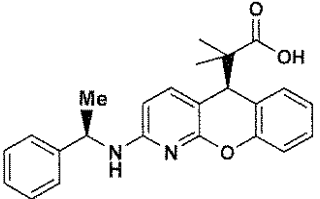
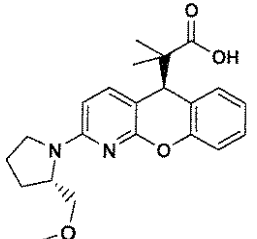
【 0 2 9 8 】

(製造35から47)

以下の化合物を、上記の製造23から29の表題の化合物の製造と同様の方法で、30bから調製した。

30

【表 4】

製造 No.	構造
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

10

20

30

40

【表 5】

製造 No.	構造
42	
43	
44	
45	
46	
47	

10

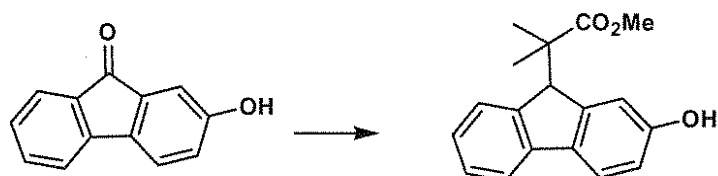
20

30

40

【 0 2 9 9 】
(製造 48)

【化 1 6 7】

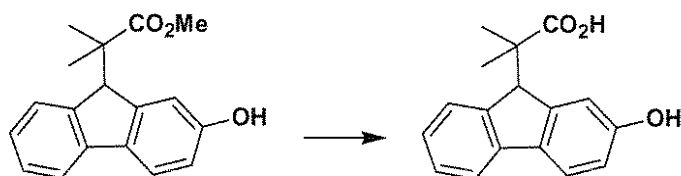


ステップ1

2-ヒドロキシフルオレノン (303 mg、1.54 mmol) / ジクロロメタンの赤さび色の懸濁液に、0 で、三フッ化ホウ素エーテレート (0.392 mL、3.09 mmol) を滴下添加し、茶色がかった懸濁液を得た。0 で10分後、1-メトキシ-2-メチルプロパ-1-エニルオキシ)トリメチルシラン (0.627 mL、3.09 mmol) を滴下添加し、黄褐色の、澄明な溶液を得た。0 で80分後、トリフルオロ酢酸 (1.1 mL) を添加し、続いて、トリエチルシラン (0.494 mL、3.09 mmol) を添加した。該反応混合物を室温に温めて終夜撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水を、撹拌しながら該反応混合物にゆっくりと添加した。該有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して48a (452 mg、99%) を泡状物質として得た。該粗物質を、さらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。MS(E+)m/z: 305(M+Na); LC保持時間: 3.55分。

【 0 3 0 0 】

【化 1 6 8】



ステップ2

該生成物 (48b) を、22bの製造に関する上記の方法で得た。MS(E+) m/z: 286(M+H₂O); MS (E-)m/z: 267(M-H); LC保持時間: 3.32分。

【 0 3 0 1 】

(製造49から51)

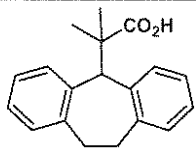
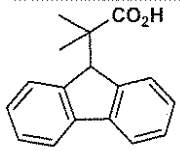
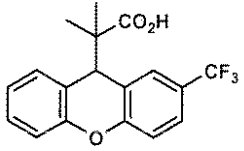
製造10の表題の化合物の製造に関して記載された方法により、チオキサンテン-9-オンを、ジベンゾスベロン、9-フルオレノンか、あるいは2-トリフルオロメチルキサンテン-9-オンで置き換えることで、以下の化合物を調製した。

10

20

30

【表 6】

製造 No.	構造
49	
50	
51	

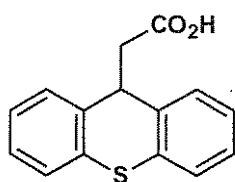
10

【 0 3 0 2 】

(製造52)

【 化 1 6 9 】

20



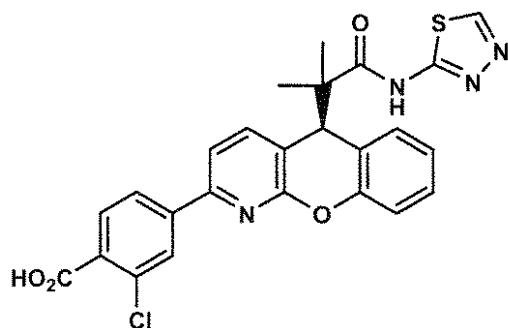
Jones et al. (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2843)に記載された製造9の表題の化合物の製造に関する上記の方法により、表題の化合物を調製した。

【 0 3 0 3 】

30

(製造53)

【 化 1 7 0 】



40

ステップ1

(S)-2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパン酸(30b、10 g、32.9 mmol) / アセトニトリル(200 ml)溶液に、トリエチルアミン(22.94 ml、165 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムPF₆(HATU)(16.27 g、42.8 mmol)および1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(9.99 g、99 mmol)を添加した。得られた混合物を80℃で12時間加熱した。次いで、該反応混合物を減圧濃縮し、残留物をEtOAcと1N HClの間で分液処理した。得られた有機層を飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、次いで乾燥させて(Na₂SO₄)濃縮し、固形物を得た。該固形物を、緩やかに温めながら

50

EtOH(400 mL)に溶解させた。1N HCl(～200 mL)を少しずつ添加した。該固形物を回収して水で洗浄し、終夜、真空ポンプで乾燥させて、10g(79%)の(S)-2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロパンアミド(53a)を得た。MS (E+)m/z: 387(M+H); LC保持時間: 3.12分。

【0304】

ステップ2

(S)-2-(2-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロパンアミド(53a)(1 g、2.58 mmol)/DMF(40 mL)溶液に、4-ボロノ-2-クロロ安息香酸(1.036 g、5.17 mmol)(68106-008からのクルード)およびオルトリン酸カリウム(5.17 mL、10.34 mmol)を添加した。10分間アルゴンバブルし、次いでパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)(0.209 g、0.181 mmol)を添加した。アルゴンバブルをさらに5分間維持し、反応容器を密閉して90℃で4時間加熱した。濾過後、EtOAcで洗浄した。1N HClを、pH～2.0まで添加し、次いでEtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせて塩基(1N NaOH、3x)で洗浄し、その後、該基礎液をpH～2.0に酸性化し、EtOAc(3x)で抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)で濃縮した。

10

【0305】

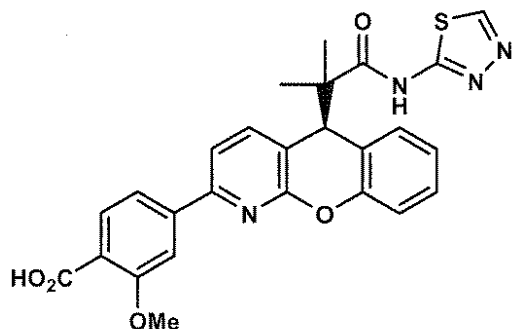
上記と同様の手順で精製、すなわちEtOAcに溶解し、1N NaOHで洗浄し、pH～2.0に酸性化し、EtOAcで抽出し、乾燥させて(Na₂SO₄)濃縮した。MS (E+)m/z: 507(M+H); LC保持時間: 3.51分。

20

【0306】

(製造54)

【化171】



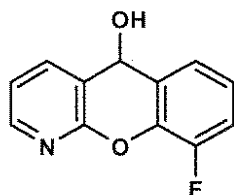
30

上記の、製造53の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を53aの生成物から調製した。MS(E+)m/z: 503.2(M+H); LC保持時間: 3.30分。

【0307】

(製造55)

【化172】



40

ステップ1

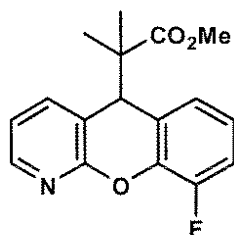
上記の、製造17aの表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物(55a)を9-フルオロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オンから調製した。9-フルオロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オンは、Villani et al. (J. Med. Chem. 1975,18,1-8)の方法に従って、フ

50

エノールを2-フルオロフェノールで置き換えることにより調製した。

【 0 3 0 8 】

【 化 1 7 3 】



10

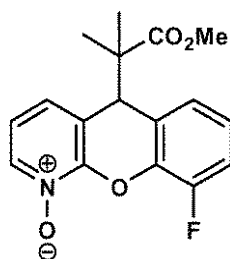
ステップ2

上記の、17aからの17bの製造と同様の方法で、表題の化合物(55b)を55aから調製した。

MS(E+)m/z: 302 (M+H); LC保持時間: 2.96 分.

【 0 3 0 9 】

【 化 1 7 4 】



20

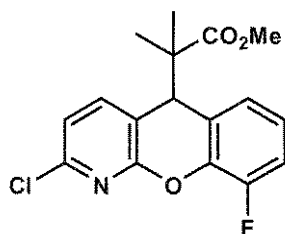
ステップ3

上記の、17bからの17cの製造と同様の方法で、表題の化合物(55c)を55bから調製した。

MS(E+)m/z: 318(M+H); LC保持時間: 2.13 分。

【 0 3 1 0 】

【 化 1 7 5 】



30

ステップ4

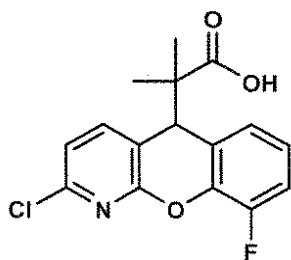
上記の、17cからの17dの製造と同様の方法で、表題の化合物(55d)を55cから調製した M

40

S(E+)m/z: 336(M+H); LC保持時間: 3.26分。

【 0 3 1 1 】

【化 1 7 6】



ステップ5

10

上記の、17dからの17e製造における表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物(55e)を55dから調製した。MS(E+)m/z: 322(M+H); LC保持時間: 3.11分。

【 0 3 1 2】

(製造56)

製造55(55e)の生成物を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)により、純粋なエナンチオマー(56aおよび56b)に分離した。

分取条件:

分取カラム: Chiralcel OJ-H (3 × 25cm、5 μm)

BPR圧: 100バール

温度: 35

20

流速: 70 mL/分

移動相: CO₂/[IPA:ACN 1:1 0.1%TFAを含む] (90/10)

検出器波長: 212 nm

分離プログラム: 連続注入

注入: サイクル時間7.5分で0.25mL/(100.0 mg/mL)

試料調製: 2g/20 mL ACN/MeOH (1:1 v/v)

分析条件:

分析カラム: Chiralcel OJ-H (0.46 × 25cm、5 μm)

BPR圧: 100バール

温度: 35

30

流速: 2.0 mL/分

移動相: CO₂/[IPA:ACN 1:1 0.1%TFAを含む] (90/10)

検出器波長: 212 nm

保持時間(分): RT₁: 7.43 RT₂: 8.81

【 0 3 1 3】

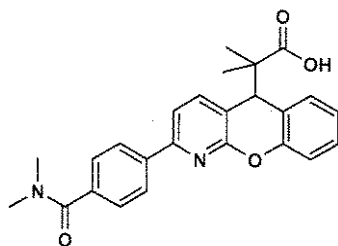
分取条件(56a)下で溶離する第一化合物は、上記の分析条件下でもより早い保持時間で溶離した。

【 0 3 1 4】

(製造57)

【化 1 7 7】

40



17e(製造17)(1.45 g、4.77 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(Combi-Blocks Inc.、1.35 g、1.5 eq)、Pd(Ph₃P)₄(0.67 g、0.12 eq)、およびK₃PO₄の

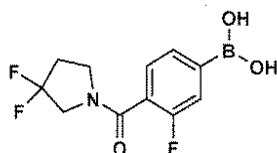
50

2 M溶液(12 mL、5 eq) のDMF(50 mL) 溶液を、2回の吸引- N_2 再充填サイクルにより脱気し、次いで、 N_2 下において100 で5時間加熱した。室温に冷却後、該粗物質を1 N HClに注ぎ入れて酢酸エチルで抽出した。該酢酸エチル相を水および食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させて濾過した。該濾過物を濃縮して、生成物を、白色の針状結晶体結晶として得た(1.59 g、収率80%)。MS(ES+)m/z: 417(M+H); LC保持時間: 3.79 分(分析HPLCメソッドD)。

【 0 3 1 5 】

(製造58)

【 化 1 7 8 】



10

4-ボロノ-2-フルオロ安息香酸(Combi-Bocks Inc.、1 g、5.44 mmol)、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(Matrix Scientific、1 g、1.3 eq)、DIPEA(2.85 mL、3 eq)およびHATU(2.163 g、1 eq)のDMF(6 mL)溶液を室温で1時間撹拌した。該粗物質を1 N HCl(16 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(40 mL)で抽出した。該水相を、固体NaOH、次いで K_2CO_3 でpH 7に中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて、 $MgSO_4$ で乾燥させて濃縮し、濃い茶色の油状物を得た。およそ同じ量の水を添加した後、白色針状結晶体結晶がゆっくりと沈殿した。該固形物を濾過により回収し、少量のエーテルで洗浄して、目的の生成物を得た(0.7811 g)。該濾過物を、プレパラティブ逆相HPLC(島津10A液体クロマトグラフおよびWaters Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを用いて)により精製し、さらなる目的の生成物を0.5632 g得た。全収量は1.3443 g(91%)であった。MS(ES+)m/z: 274(M+H); LC保持時間: 2.68分(分析HPLCメソッドD)。

20

【 0 3 1 6 】

(製造59から63)

製造58と類似の方法を用いて、市販のアミンおよびボロン酸を結合させることにより、以下の中間体を調製した。

30

【表 7】

製造 No.	構造
59	
60	
61	
62	
63	

10

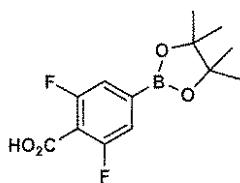
20

【 0 3 1 7 】

製造64

【 化 1 7 9 】

30



4-ブromo-2,6-ジフルオロ安息香酸(0.4 g、1.6 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.5 g、2.0 mmol)、PdCl₂(dppf)(0.12 g、0.17 mmol)および酢酸カリウム(0.49 g、4.9 mmol)のジオキサン(16.5 mL)溶液を密封バイアルに入れ、2回の吸引-N₂再充填サイクルにより脱気した。該混合物を80 で21時間加熱し、室温に冷却し、短いシリカゲル床を通して濾過した。該濾過物を濃縮し、フラッシュユカラムクロマトグラフィー(ISCO 12 gシリカゲルカートリッジ、20-100%酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、目的の生成物を茶色油状物として得た(0.11 g、19%)。MS (ES-)m/z: 283(M-H); LC保持時間: 1.48分(分析HPLCメソッドD)。

40

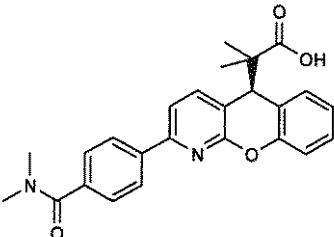
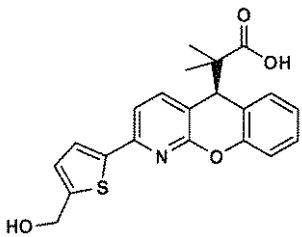
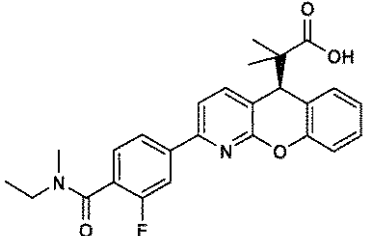
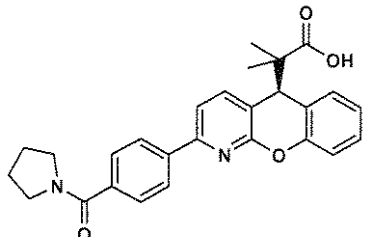
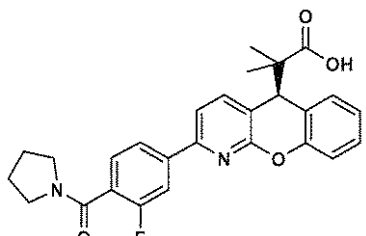
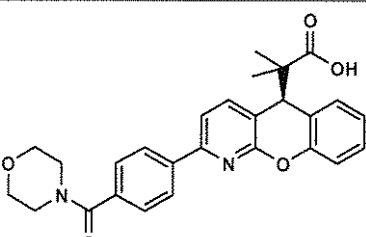
【 0 3 1 8 】

(製造65から73)

製造57と類似の方法に従って、ボロン酸(市販または製造58-63および30bで調製されたもの)間でのスズキカップリングにより、以下の中間体を調製した。

50

【表 8】

製造 No.	構造
65	
66	
67	
68	
69	
70	

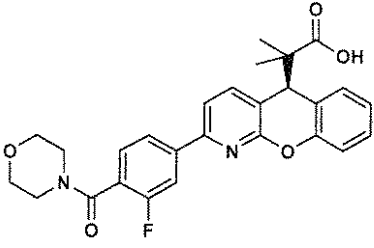
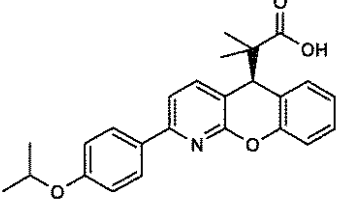
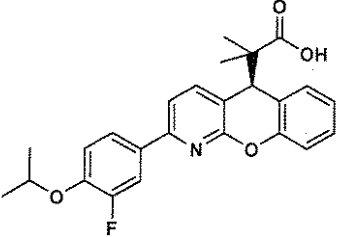
10

20

30

40

【表 9】

製造 No.	構造
71	
72	
73	

10

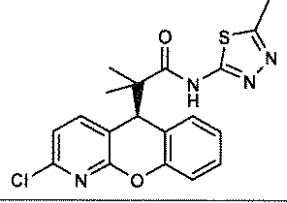
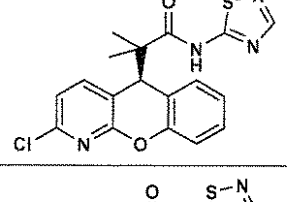
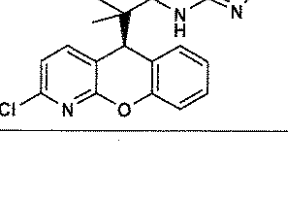
20

【 0 3 1 9 】

(製造74から76)

製造53(53a)の第1ステップの生成物と類似の方法に従って、市販のアミノアゾールと製造(30b)の「S」エナンチオマー間の反応により、以下の中間体を調製した。

【表 1 0】

製造 No.	構造
74	
75	
76	

30

40

【 0 3 2 0 】

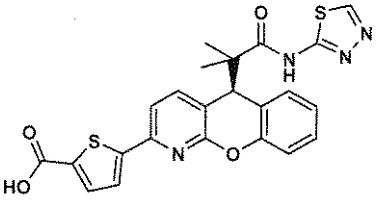
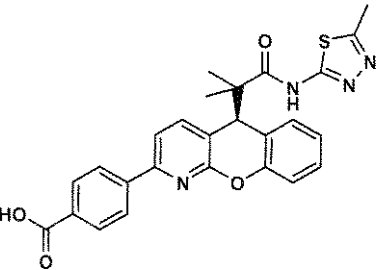
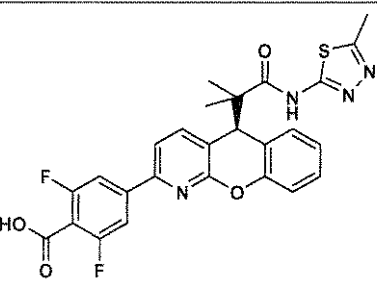
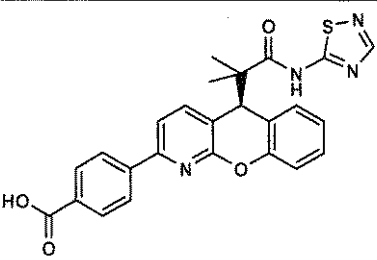
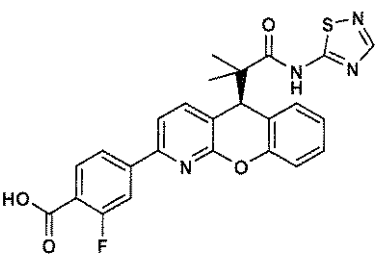
(製造77から81)

製造57と類似の方法に従って、ボロン酸(市販または製造58から64で調製されたもの)と

50

、製造53a、58から64間からの中間体との間のスズキカップリングにより、以下の中間体を調製した。

【表 1 1】

製造 No.	構造
77	
78	
79	
80	
81	

10

20

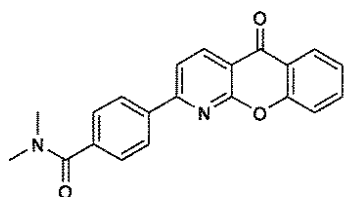
30

40

【 0 3 2 1 】

(製造82)

【化 1 8 0】



ステップ1

10

4-アセチル安息香酸(10.0 g、60.9 mmol)、ジメチルアミンの40%水溶液(8.24 g、73.1 mmol)、EDC(14.0 g、73.1 mmol)、HOBt(11.2 g、73.1 mmol)およびDIEA(21.3 mL、122 mmol) / CH₃CN(150 mL)の混合物を、室温で15時間攪拌し、濃縮した。該残留物を酢酸エチル(600 mL)に溶解させ、水(2x80 mL)、食塩水(80 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、4-アセチル-N,N-ジメチルベンズアミド(9.80 g、84%)を得た。MS(E+)m/z: 191(M+H); HPLC保持時間: 0.88分(分析HPLCメソッドF)。

【0 3 2 2】

ステップ2

20

4-アセチル-N,N-ジメチルベンズアミド(9.80 g、51.2 mmol)およびDMF ジメチルアセタール(60 mL)の混合物を15時間加熱還流し、室温に冷却して濃縮した。該残留物を酢酸エチルから再結晶化して、(E)-4-(3-(ジメチルアミノ)アクリロイル)-N,N-ジメチルベンズアミドを茶色固形物として得た(8.80 g、70%)。MS(E+)m/z: 247(M+H)。

【0 3 2 3】

ステップ3

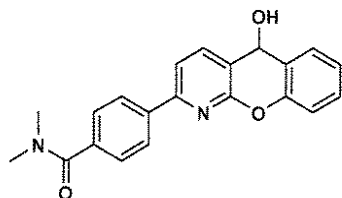
(E)-4-(3-(ジメチルアミノ)アクリロイル)-N,N-ジメチルベンズアミド (4.0 g、16.3 mmol)、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル(3.44 g、21.1 mmol)および酢酸(4.65 mL、81.0 mmol) / DMF(40 mL)の混合物を120 °Cに加熱した。120 °Cで48時間後、該混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(600 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(80 mL)、水(80 mL)および食塩水(80 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。該残留物をMeOHで処理し、濾過して、目的の生成物を茶色固形物として得た(2.70 g、48%)。MS(E+)m/z: 345(M+H); HPLC保持時間: 1.67分(分析HPLCメソッドF)。

30

【0 3 2 4】

(製造83)

【化 1 8 1】



40

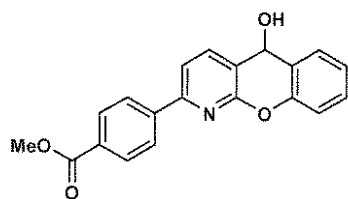
水素化ホウ素ナトリウム(1.48 g、39.2 mmol)を、製造82からの生成物(2.70 g、7.84 mmol) / MeOH(160 mL)およびジクロロメタン(40 mL)溶液に、0 °Cで添加した。この温度で2時間後、該混合物を飽和NaHCO₃(40 mL)でクエンチした。該有機溶媒を減圧で蒸発させた。該水性残留物をジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(30 mL)、食塩水(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、目的の生成物(1.80 g、66%)を得た。MS(ES+)m/z: 347(M+H)。

【0 3 2 5】

(製造84)

50

【化 1 8 2】



製造82のステップ2および3、および製造83の方法に従って、表題の化合物を4-アセチル安息香酸メチルから調製した。MS(ES+)m/z: 334(M+H)。

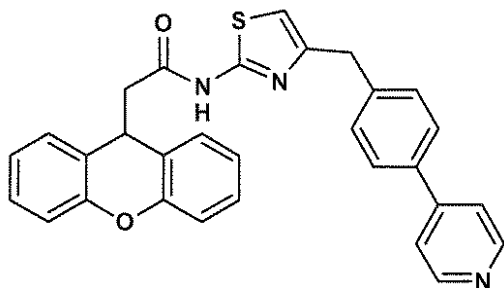
10

【実施例】

【0 3 2 6】

(実施例1)

【化 1 8 3】



20

製造9の生成物(34 mg、0.14 mmol) / DMF(1.2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.049 mL、0.35 mmol)、HOAt(23 mg、0.17 mmol)、EDC(33 mg、0.17 mmol)、および製造4の生成物(42 mg、0.16 mmol)を連続的に添加した。得られた混合物を85℃で16時間加熱し、0.45ミクロンシリジチップフィルターを通して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。白色固形物のTFA塩として生成物(30 mg、Y = 35%)を得た。MS(E+)m/z: 490(M+H); LC保持時間: 3.24分。

30

【0 3 2 7】

(実施例2から4)

以下の実施例2から4を、実施例1の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造 1から3のアミンを用いて調製した。

【表 1 2】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
2		3.872	467
3		3.935	463
4		3.785	449.00

40

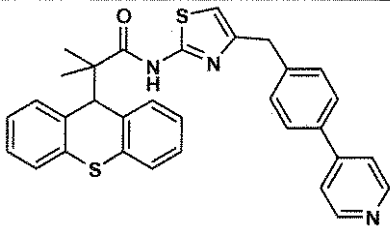
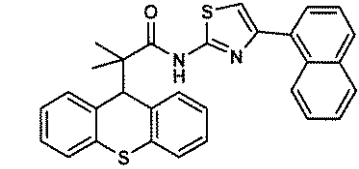
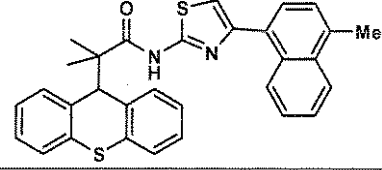
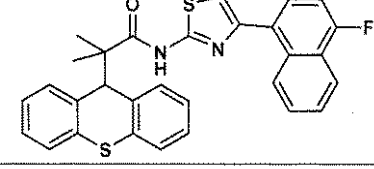
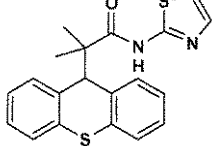
50

【 0 3 2 8 】

(実施例5から9)

以下の実施例5から9を、実施例1の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造10のカルボン酸生成物、製造1から4のアミン化合物および2-アミノチアゾールを用いて調製した。

【 表 1 3 】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
5		3.48	534
6		3.25	493
7		3.88	507
8		3.37	511
9		3.87	365

10

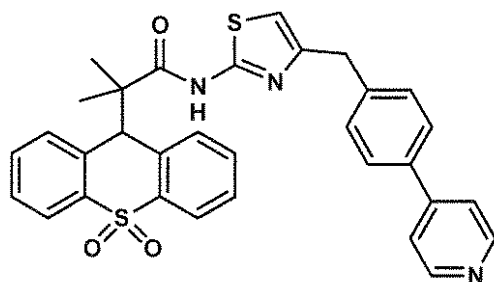
20

30

【 0 3 2 9 】

(実施例10)

【 化 1 8 4 】



40

製造11の生成物(90 mg、0.29 mmol) / アセトニトリル(4 mL)溶液に、HOAt(46 mg、0.34 mmol)およびEDC(66 mg、0.34 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いでトリエチルアミン(0.1 mL)および製造4の生成物(84 mg、0.31 mmol)で処理して、密封圧力容器中、140 で1.5時間加熱した。その後、該溶液を濃縮して、HPLCにより精製し

50

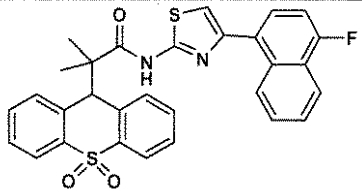
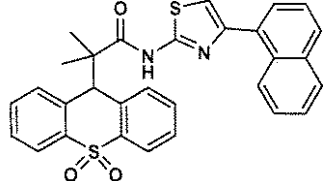
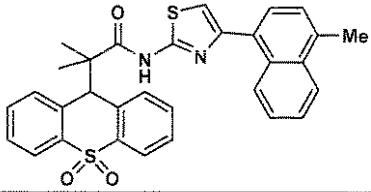
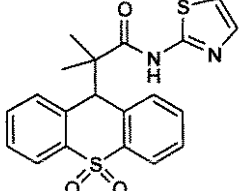
た。このようにして得られた生成物を水/アセトニトリルから凍結乾燥させて、表題の化合物 (45 mg) を白色固形物のTFA塩として得た。MS(E+)m/z: 566(M+H); LC保持時間: 2.89 分。

【 0 3 3 0 】

(実施例11から14)

以下の実施例11から14を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造1から3のアミン化合物または2-アミノチアゾールを用いて調製した。

【 表 1 4 】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
11		3.592	543
12		3.512	525
13		3.68	539
14		3.04	399

10

20

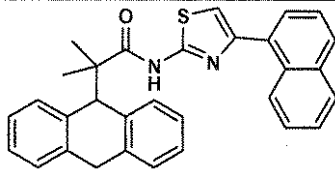
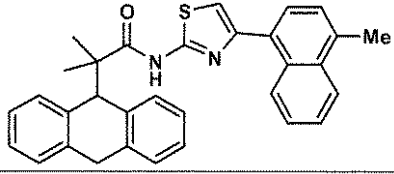
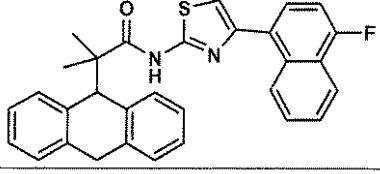
30

【 0 3 3 1 】

(実施例15から17)

以下の実施例15から17を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、実施例10の 製造12の生成物および製造1から3のアミン化合物を用いて調製した。

【表 15】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
15		3.18	475
16		3.42	489
17		3.31	493

10

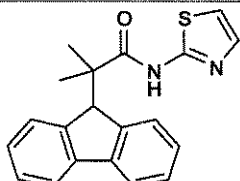
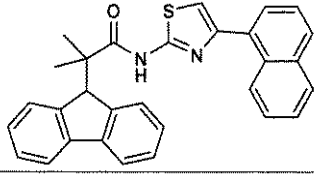
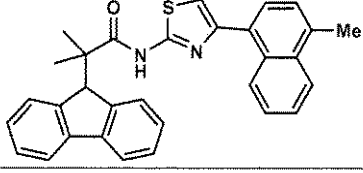
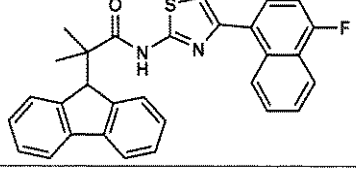
【0332】

(実施例18から21)

以下の実施例18から21を、実施例18の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造50の生成物、製造1から3のアミン化合物または2-アミノチアゾールを用いて調製した。

20

【表 16】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
18		4.11	335
19		3.18	461
20		3.41	475
21		3.30	479

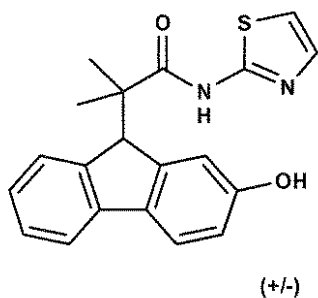
30

40

【0333】

(実施例22)

【化 1 8 5】



10

The 表題の化合物を、実施例10の表題の化合物の製造に関して記載された方法により、製造48bの生成物を用いて調製した。MS(E+)m/z: 351(M+H); LC保持時間: 3.33分。

【 0 3 3 4】

(実施例23から25)

以下の実施例23から25を、上記の実施例10の表題の化合物の製造と同様の方法で、製造49の生成物および、製造2または4のアミン化合物か、あるいは2-アミノチアゾールのいずれかを用いて調製した。

【表 1 7】

20

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
23		4.213	435.16
24		3.527	530.16
25		3.937	363.25

30

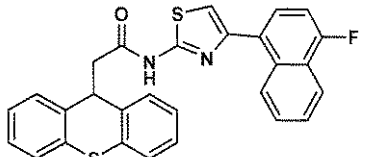
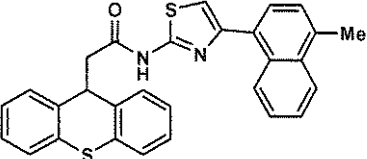
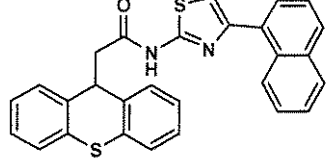
【 0 3 3 5】

(実施例26から28)

以下の実施例26から28を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造52の生成物および製造1から3のアミン化合物を用いて調製した。

40

【表 18】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
26		3.885	483
27		3.945	479
28		3.822	465

10

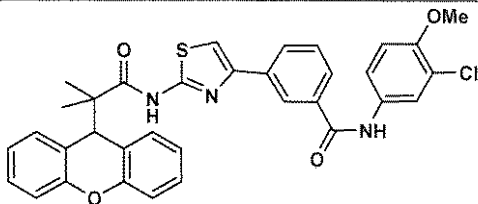
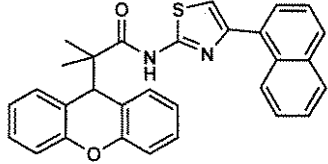
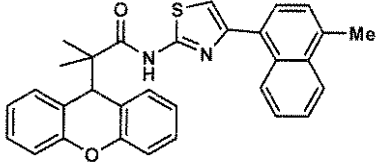
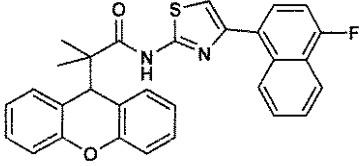
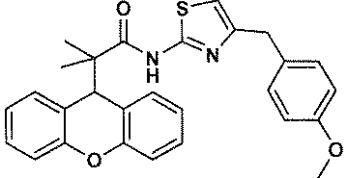
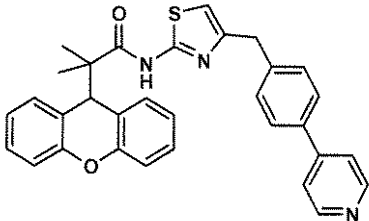
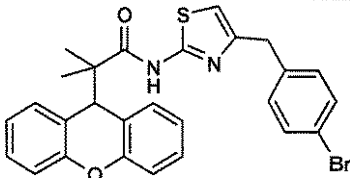
【0336】

(実施例29から40)

20

以下の実施例29から40を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造13または製造51のカルボン酸、および、市販のアミン化合物か、製造1から7、4bまたは14のアミン化合物のいずれかをを用いて調製した。

【表 19】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
29		3.825	610.06
30		3.13	477
31		3.39	491
32		3.28	495
33		4.22	471
34		3.37	518
35		5.34	521

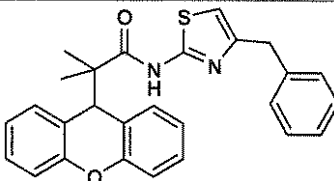
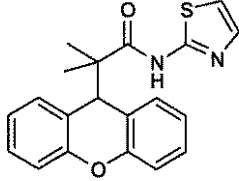
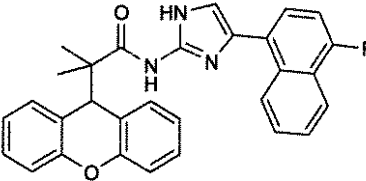
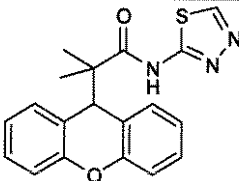
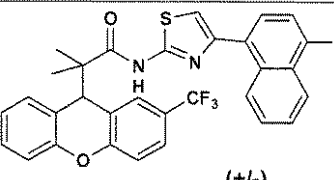
10

20

30

40

【表 20】

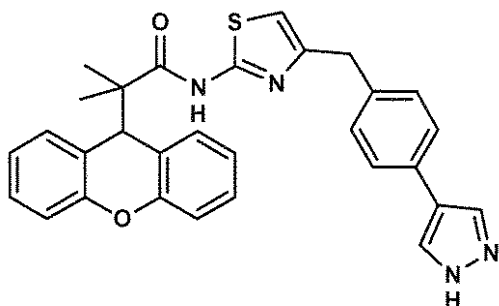
実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
36		4.44	441
37		4.14	351
38		3.87	478
39		3.53	*
40		4.65	563

*観測 m/e 350 (陰イオンエレクトロスプレー)

【0337】

(実施例41)

【化186】



実施例35の表題の化合物(25 mg、0.048 mmol)および4,4,5,5-テトラメチル-2-[1H-ピラゾール-4-イル]-1,3,2-ジオキサボロラン(19 mg、0.098 mmol)を、マイクロ波反応容器中でDMF(2 mL)に溶解させた。リン酸カリウム水(2.0M、0.1 mL)を添加し、該混合物を窒素ガスで5分間パージした。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(21 mg、0.018 mmol)を該混合物に添加し、Smithマイクロ波反応装置中、150 で30分間加熱し

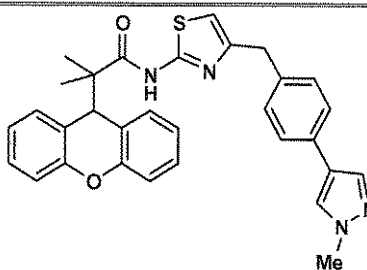
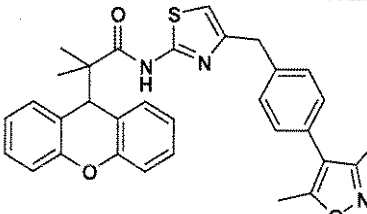
た。その後、該反応混合物をセライトにより濾過して、酢酸エチルで洗浄した。該濾過物を酢酸エチルと水間で分液処理し、有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。プレパラティブHPLCによる粗物質の精製により、表題の化合物(18 mg、収率75%)を得た。MS(E+)m/z: 507(M+H); LC保持時間: 4.66分。

【0338】

(実施例42から43)

以下の実施例42および43を、実施例41の表題の化合物と同様の方法で、市販のボロネートまたはボロン酸を用いて調製した。

【表21】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
42		4.80	521
43		4.68	536

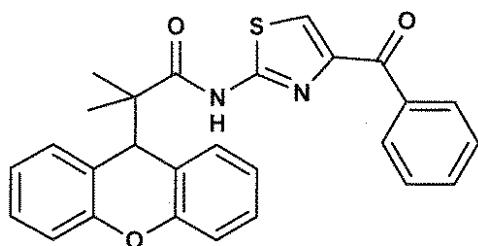
10

20

【0339】

(実施例44)

【化187】



30

(a)市販の1-フェニル-1,2-プロパンジオン(3.3 g、27.3 mmol) / 30 mLの溶液に、臭素(34.7 g、217 mmol) / 5 mLのCHCl₃溶液を滴下添加した。該反応物を12時間加熱還流した。該反応物を水で希釈し、2 x CHCl₃で抽出した。該CHCl₃抽出物をMgSO₄で乾燥させて濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、5.0 g(100%)の黒ずんだ固形物45aを得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.03 (d、2H)、7.68 (t、1H)、7.53 (dd、2H)、4.4 (s、2H)。

40

(b)45a(1.5 g、6.6 mmol) / 25 mLのEtOH溶液に、チオ尿素(0.55 g、7.2 mmol)を一度に添加した。該反応物を4時間加熱還流した。該反応物を水で希釈し、2 x EtOAcで抽出した。該EtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させて濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、1.28 g(89%)の46bを得た。MS結果:(M+H)⁺=205。

(c)表題の化合物を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造12のカルボン酸、および45bのアミンを用いて調製した。MS(E+)m/z: 455(M+H); LC保持

50

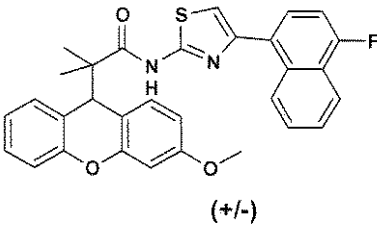
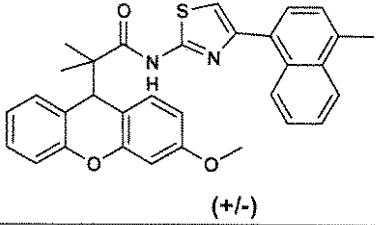
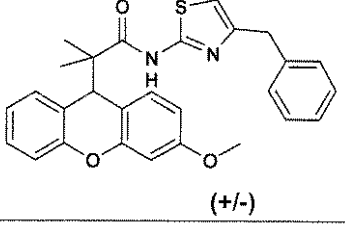
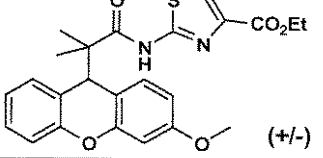
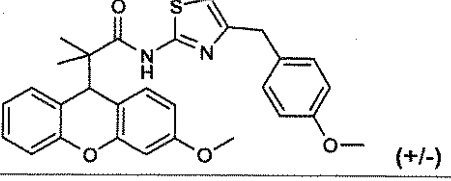
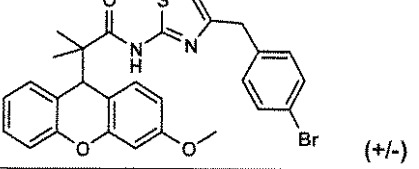
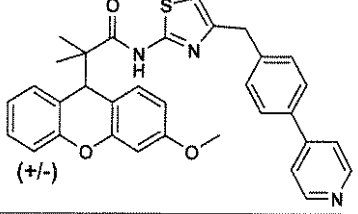
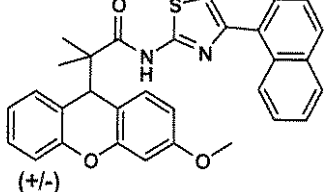
時間： 4.79 分。

【 0 3 4 0 】

(実施例45から52)

以下の実施例45から52を、実施例10の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造15のカルボン酸および、市販のアミン化合物が、製造1から4、7、8または4bのアミン化合物のいずれかを用いて、調製した。

【表 2 2】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
45	 (+/-)	4.57	525
46	 (+/-)	4.70	521
47	 (+/-)	4.25	472
48	 (+/-)	4.02	453
49	 (+/-)	4.22	501
50	 (+/-)	4.59	549, 551
51	 (+/-)	3.60	548
52	 (+/-)	4.43	507

【 0 3 4 1 】

(実施例53から56)

以下の実施例53から56を、実施例45から52の表題の化合物の製造に関する記載と同様の

10

20

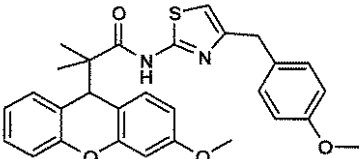
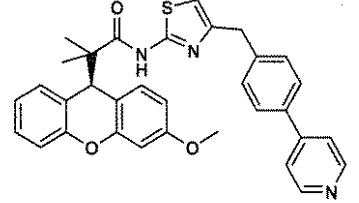
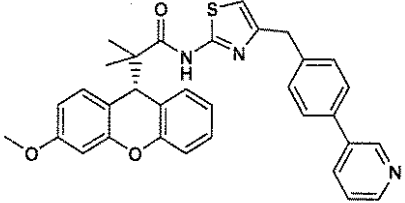
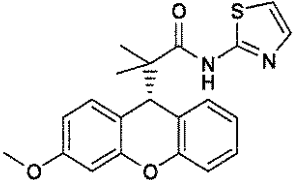
30

40

50

方法で、製造16のR-エナンチオマーカルボン酸および2-アミノチアゾール、あるいは製造8、4、および5のアミンから調製した。

【表 2 3】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
53		4.23	501
54		3.60	548
55		3.83	548.3
56		3.82	381

10

20

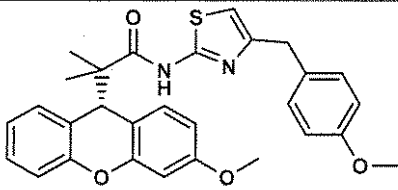
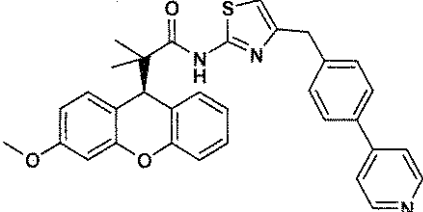
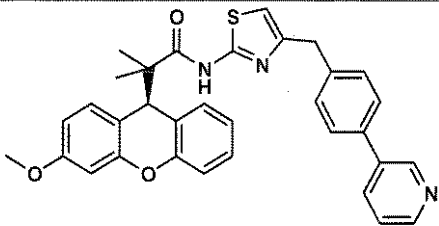
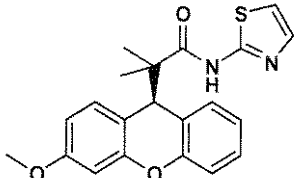
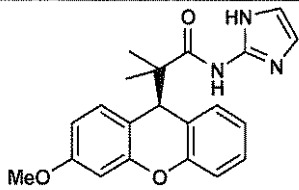
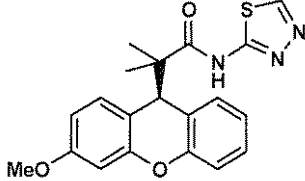
【 0 3 4 2 】

(実施例57から62)

以下の実施例57から62を、実施例45から52の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、製造16のS-エナンチオマーカルボン酸および製造4、5、および8のアミンあるいは市販のアミンから調製した。

30

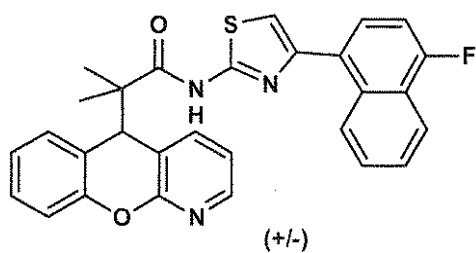
【表 2 4】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
57		4.23	501
58		3.59	548
59		3.83	548
60		3.81	381
61		2.79	364
62		3.58	382

【 0 3 4 3 】

(実施例 63)

【 化 1 8 8 】



10

20

30

40

50

ステップ1

製造17bの生成物(1.0 g、3.72 mmol) / メタノール (30 mL)およびTHF(15 mL)溶液に、水酸化カリウムの4N水溶液(9.3 mL)を添加した。得られた混合物を80 °Cで16時間加熱し、次いで、濃HClの滴下添加により約pH 2.0に酸性化した。該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮して、カルボン酸65aを固形物として得た(990 mg、99%)。MS(E+)m/z: 270(M+H); LC保持時間: 2.84 分。

【 0 3 4 4 】

ステップ2

ステップ1の生成物(20 mg、0.052 mmol)、トリエチルアミン(0.022 mL、0.16 mmol)、H OBT水和物(8.4 mg、0.062 mmol)およびEDC(12.0 mg、0.062 mmol) / アセトニトリル(0.6 mL)の混合物を80 °Cで4時間加熱した。プレパラティブHPLCにより精製して、生成物を得、凍結乾燥させて無色固形物を得た。MS(E+)m/z: 496(M+H); LC保持時間: 4.17分。

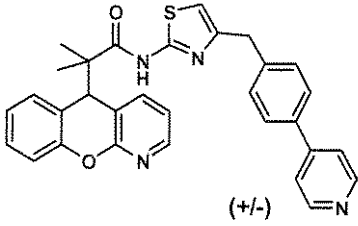
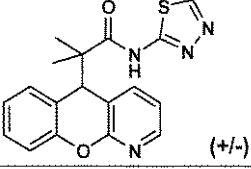
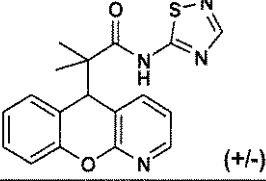
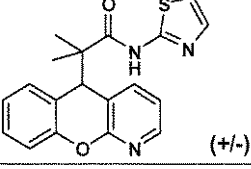
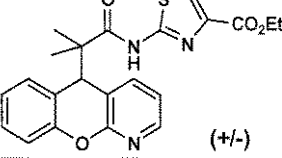
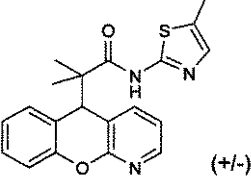
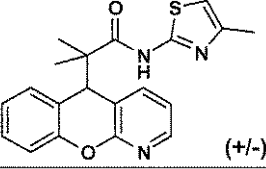
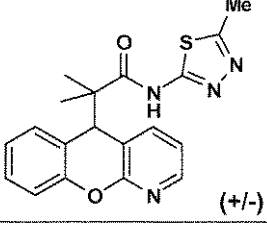
10

【 0 3 4 5 】

(実施例64から71)

以下の実施例64から71を、実施例63の表題の化合物の製造について上述された方法か、あるいは実施例45から52の表題の化合物の製造について記載された方法のいずれかにより、実施例63、ステップ1のカルボン酸および、市販のアミンまたは製造の項において記載のとおり調製されたアミンのいずれかをを用いて調製した。

【表 2 5】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
64	 (+/-)	2.99	519
65	 (+/-)	2.81	353
66	 (+/-)	3.07	353
67	 (+/-)	3.11	352
68	 (+/-)	3.50	424
69	 (+/-)	3.30	366
70	 (+/-)	3.26	366
71	 (+/-)	3.02	367

10

20

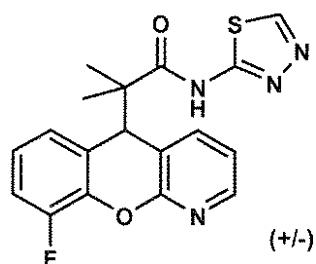
30

40

【 0 3 4 6 】

(実 施 例 72)

【化 1 8 9】



10

表題の化合物を、上記の実施例63から71の製造と同様の方法で、製造55bの表題の化合物から調製した。MS(E+)m/z: 371(M+H); LC保持時間: 2.51分。

【 0 3 4 7】

(実施例73から76)

実施例45から52の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、以下の実施例73から76を、製造17eの生成物および、市販のアミンまたは上記の製造から得られたアミンから調製した。

【表 2 6】

20

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
73	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4.31	530
74	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4.23	512
75	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	3.48	386
76	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	3.37	387

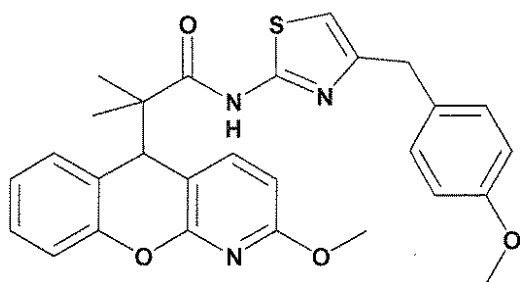
30

40

【 0 3 4 8】

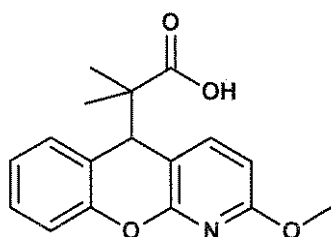
(実施例77)

【化 1 9 0】



10

【化 1 9 1】



20

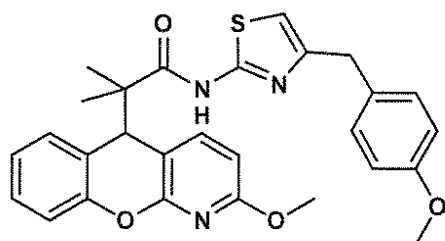
ステップ1

製造17eの表題の化合物(150 mg、0.50 mmol) / メタノール(3 mL)および ナトリウムメトキシド / メタノール(25% w/w、1.23 mL)の混合物を、マイクロ波により140 で40分間加熱し、次いで、濃HClの添加により酸性化した。得られた懸濁液を、ジクロロメタンと水間で分液処理し、有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、ステップ1の生成物(120 mg、80%)を得て、さらなる精製は行わずに次のステップに用いた。 LC保持時間: 3.23分。

【 0 3 4 9 】

【化 1 9 2】

30



ステップ2

製造47から54の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、表題の化合物をステップ1の生成物および製造8のアミンから調製した。MS(E+)m/z: 502(M+H); LC保持時間: 4.06分。

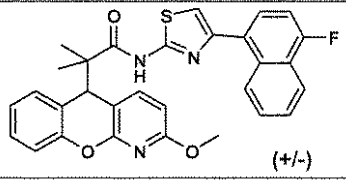
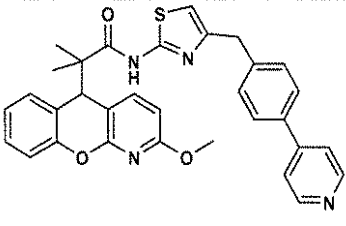
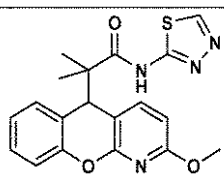
40

【 0 3 5 0 】

(実施例78から80)

以下の実施例78から80を、実施例77の表題の化合物の製造について記載した方法で、製造1および製造4のアミン化合物を製造8または2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールのアミン化合物で置き換えることにより調製した。

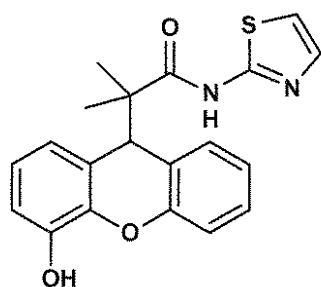
【表 2 7】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
78	 (+/-)	4.29	526
79		3.20	549
80		3.16	383

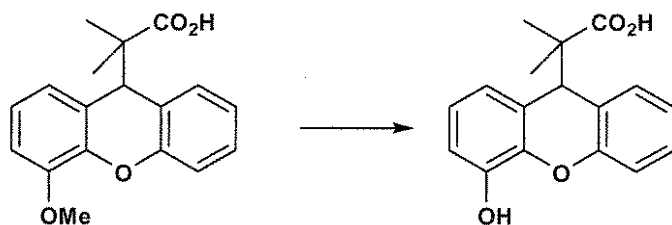
【 0 3 5 1 】

(実 施 例 81)

【 化 1 9 3 】



【 化 1 9 4 】

80a

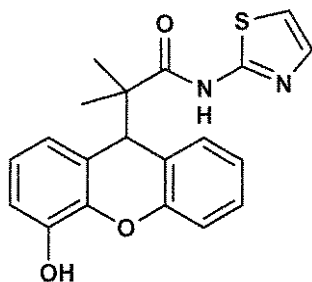
ステップ1

酸18e(50 mg、0.17 mmol)、チオフェノール(0.019 mL、0.18 mmol)、および炭酸カリウム(25 mg、0.18 mmol) / 1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(1.5 mL)の混合物を、マイクロ波により205 で70分間加熱した。別のチオフェノール(0.01 mL)および炭酸カリウム(12 mg)を添加し、該混合物をマイクロ波によりさらに205 で30分間加熱した。次いで、該反応混合物を酢酸エチルと0.5N HCl間で分液処理した。有機層を除去して硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、プレパラティブHPLCにより精製してステップ1の生成物(80a)をアモルフ

アスな固形物として得た (32 mg、66%)。MS(ES-)m/z: 283(M-H); LC保持時間: 3.02分。

【0352】

【化195】



10

ステップ2

ステップ1の生成物(19 mg、0.07 mmol)、トリエチルアミン(0.024 mL、0.175 mmol)、およびHOAt(11 mg、0.08 mmol)/アセトニトリル(1 mL)溶液を、65 で35分間撹拌した。次いで、2-アミノチアゾール(8 mg、0.077 mmol)を反応混合物に添加し、140 で1時間加熱した。反応混合物をプレパラティブHPLCにより精製して表題の化合物(11 mg)を得た。MS(ES+)m/z: 367(M+H); LC保持時間: 3.26分。

【0353】

(実施例82から84)

20

上記の実施例76、79および81の表題の化合物の製造と同様の方法で、以下の実施例82から84を18eから調製した。

【表28】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
82		4.35	525
83		3.38	548
84		3.50	NA

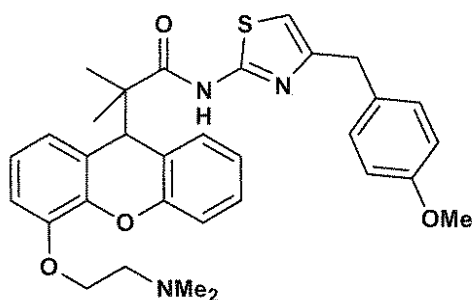
30

40

【0354】

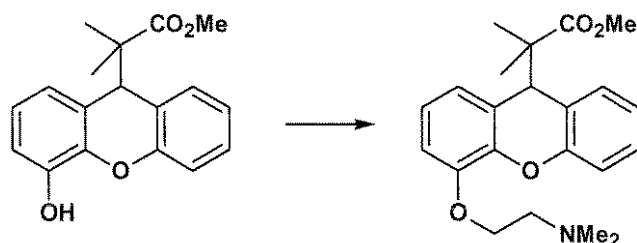
(実施例85)

【化 1 9 6】



10

【化 1 9 7】



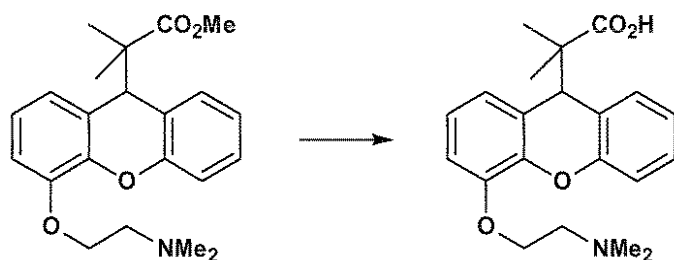
ステップ1

20

製造18cの表題の化合物(32 mg、0.11 mmol) / DMF(1.1 mL) 溶液に、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩(17 mg、0.12 mmol)、続いて水素化ナトリウム(60 %w/w / 鉱油、9 mg)を添加した。該混合物を80 °Cで35分間加熱した。次いで、溶媒を減圧除去し、粗物質をさらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。MS(ES+)m/z: 370(M+H); LC保持時間: 2.54分。

【 0 3 5 5】

【化 1 9 8】



30

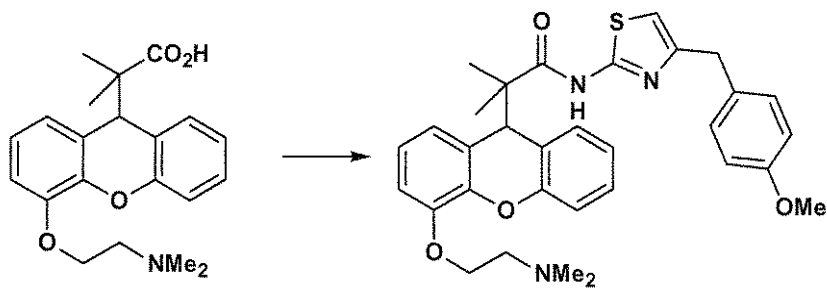
ステップ2

ステップ1の生成物(0.11 mmol)、メタノール(2 mL)、THF(1 mL)、および4N KOH水(1.1 mL)の混合物を80 °Cで14時間加熱した。次いで、該反応混合物を濃HClで酸性化し、その後、濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、ステップ2の生成物を得た(12 mg)。MS(ES+)m/z: 356(M+H); LC保持時間: 2.33分。

40

【 0 3 5 6】

【化 1 9 9】



10

ステップ3

実施例57の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、表題の化合物をステップ2の生成物から調製した。MS(ES+)m/z: 558(M+H)⁺; LC保持時間: 3.27分。

【 0 3 5 7】

(実施例86から89)

実施例81の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、以下の実施例86から89を、製造19の表題の化合物および市販のアミンから調製した。

【表 2 9】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
86	 (S)	3.59	395
87		3.47	379
88		3.45	379
89		3.33	365

20

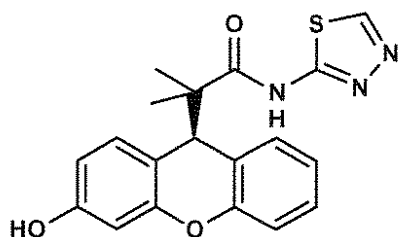
30

40

【 0 3 5 8】

(実施例90)

【化 2 0 0】



10

製造19の生成物(30 mg、0.11 mmol) / ジクロロメタン(0.5 mL)溶液に、ピリジン(0.019 mL、0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1 mg、触媒量)、およびクロロトリメチルシラン(0.029 mL、0.23 mmol)を続けて添加した。室温で4.5時間後、N,N-ジメチルホルムアミド(0.01 mL)、続いて塩化オキサリ(0.01 mL、0.11 mmol)を該反応混合物に添加した。さらに室温で1.5時間後、ピリジン(0.044 mL、0.55 mmol)を該反応混合物に添加し、続いて2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(12 mg、0.12 mmol)を添加した。該反応物を室温で10分間おき、次いで濃縮してプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(0.5 mm シリカ、100 cm x 200 cm、7 %メタノール / ジクロロメタン)により精製して、表題の化合物(15 mg、37%)を無色の固形物として得た。MS(ES⁺)m/z: 368(M+H)⁺; LC保持時間: 3.10分。

20

【 0 3 5 9】

(実施例91から94)

上記の実施例85から88の表題の化合物の製造と同様の方法で、以下の実施例90から93を、製造20の表題の化合物および市販のアミン化合物から調製した。

【表 3 0】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
91		3.60	395
92		3.46	379
93		3.45	379
94		3.33	365

30

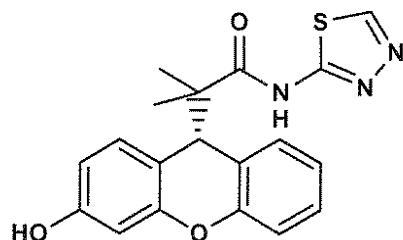
40

【 0 3 6 0】

50

(実施例95)

【化 2 0 1】



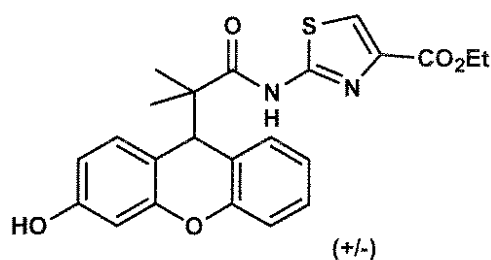
10

上記の実施例90の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を、製造20の生成物から調製した。MS(ES+)m/z: 368(M+H); LC保持時間: 3.10分。

【 0 3 6 1】

(実施例96)

【化 2 0 2】



20

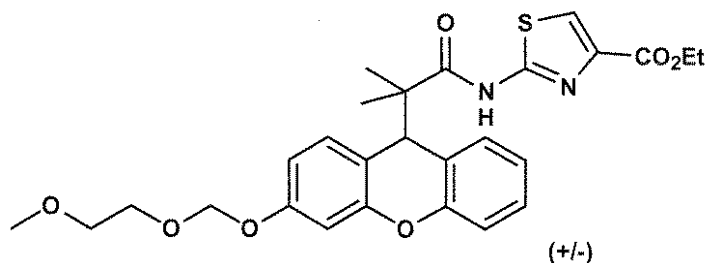
上記の実施例81、ステップ1の表題の化合物の製造と同様の方法で、2-アミノチアゾールを2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルで置き換えることにより、表題の化合物を、製造21bの生成物から調製した。MS(ES+)m/z: 439(M+H); LC保持時間: 3.65分。

30

【 0 3 6 2】

(実施例97)

【化 2 0 3】



40

製造22bの生成物(109 mg、0.29 mmol)、トリエチルアミン(0.101 mL、0.73 mmol)、EDC(67 mg、0.35 mmol)、およびHOAt(48 mg、0.35 mmol) / アセトニトリル(3.0 mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチル(55 mg、0.32 mmol)を該混合物に添加し、密閉チューブにおいて140 °Cで1.5時間加熱した。該反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル(30 mL)と1N HCl(20 mL)間で分液処理した。該有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水および食塩水で連続して洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、50% 酢酸エチル / ヘキサン)により、表題の化合物(94 mg、収率62%)を泡状物質として得た。MS(ES+)m/z: 527(M+H)

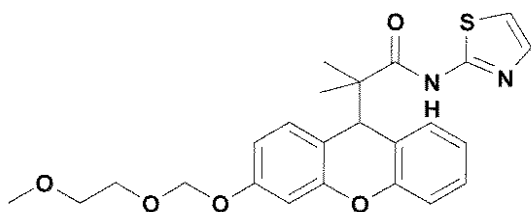
50

H); LC保持時間: 4.00分。

【 0 3 6 3 】

(実施例98)

【 化 2 0 4 】



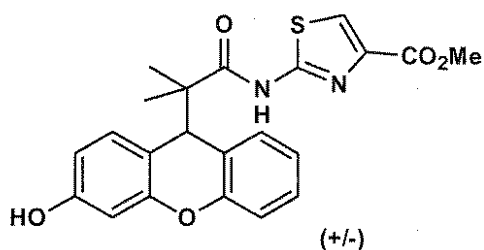
10

上記の実施例97の表題の化合物の製造と同様の方法で、2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルを2-アミノチアゾールで置き換えることにより、表題の化合物を製造22bから調製した。MS(ES+)m/z: 455(M+H); LC保持時間: 3.68分。

【 0 3 6 4 】

(実施例99)

【 化 2 0 5 】



20

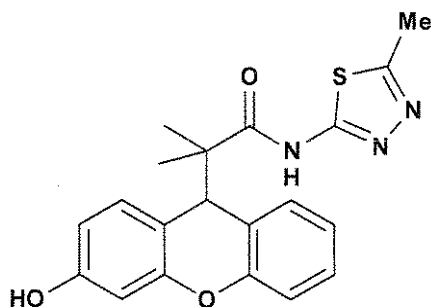
実施例97の表題の化合物(42 mg、0.08 mmol) / 乾燥メタノール(0.8 mL)溶液に、カンファースルホン酸(5.5 mg、0.024 mmol)を添加した。該溶液を70℃で24時間加熱し、次いで減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水間で分液処理した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮して粘着性のある固形物を得た(22 mg、収率65%)。MS(ES+)m/z: 425(M+H); LC保持時間: 3.47分。

30

【 0 3 6 5 】

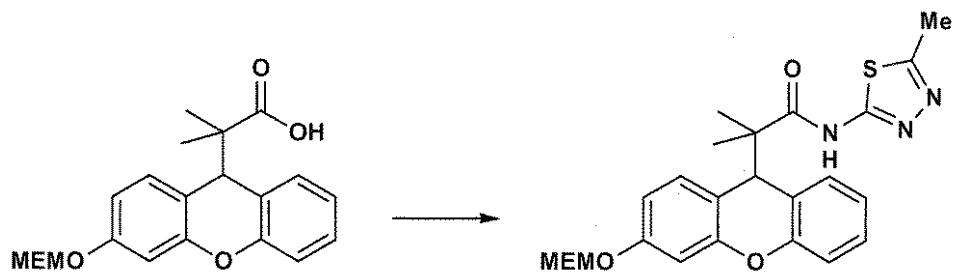
(実施例100)

【 化 2 0 6 】



40

【化 2 0 7】



(MEMO = メトキシエトキシメトキシ)

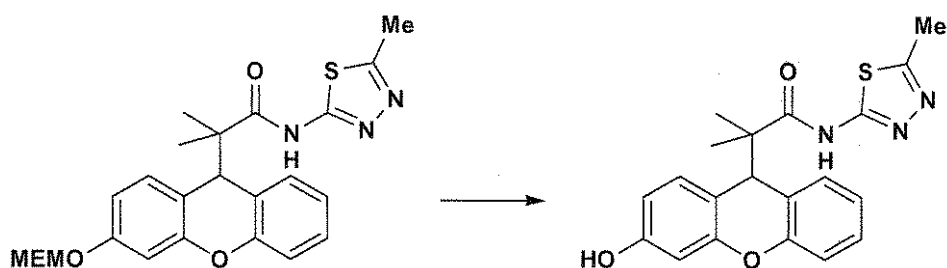
10

ステップ1

上記の実施例97の表題の化合物の製造と同様の方法で、2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルを5-メチル-2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールで置き換えることにより、生成物100aを調製した。MS(ES+)m/z: 470(M+H); LC保持時間: 3.82分。

【 0 3 6 6】

【化 2 0 8】



20

ステップ2

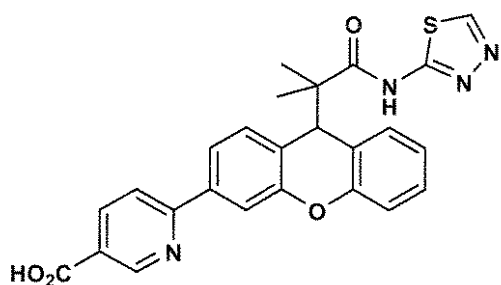
上記の実施例99の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を調製した。MS(ES+)m/z: 382(M+H); LC保持時間: 3.32分。

【 0 3 6 7】

(実施例101)

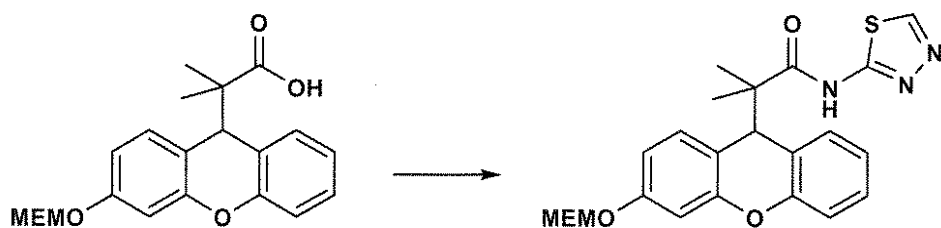
【化 2 0 9】

30



40

【化 2 1 0】



(MEMO = メトキシエトキシメトキシ)

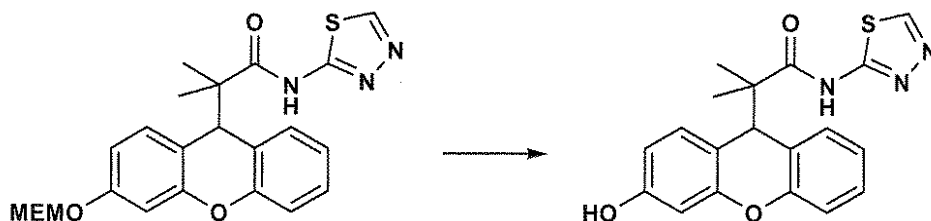
50

ステップ1

実施例100のステップ1の生成物の製造について上述した方法で、ステップ1の生成物を調製した。

【0368】

【化211】



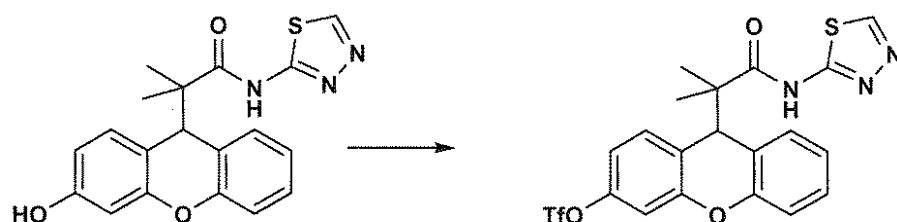
10

ステップ2

実施例100のステップ2の生成物の製造について上述した方法で、ステップ2の生成物を調製した。

【0369】

【化212】



20

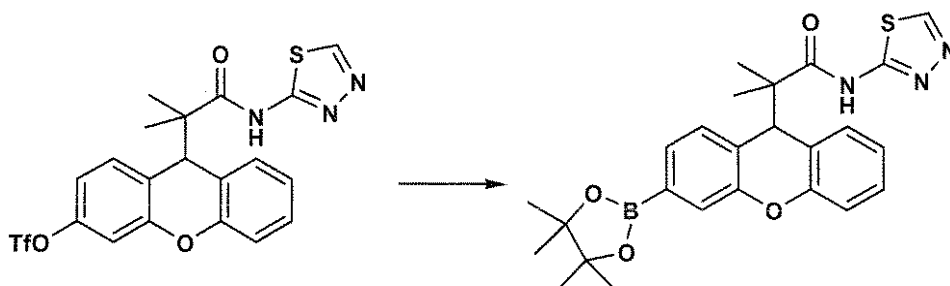
ステップ3

ステップ2の生成物 (200 mg、0.545 mmol) / ジクロロメタン (5 mL) 溶液に、0℃、窒素下で、トリエチルアミン (0.182 mL、1.31 mmol)、続いて1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (292 mg、0.817 mmol) を添加した。該反応混合物を0℃で2.5時間攪拌し、次いでジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分液処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカ、50% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製により、ステップ3の生成物 (150 mg、Y = 55%) を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 500(M+H)⁺; LC保持時間: 3.99分。

30

【0370】

【化213】



40

ステップ4

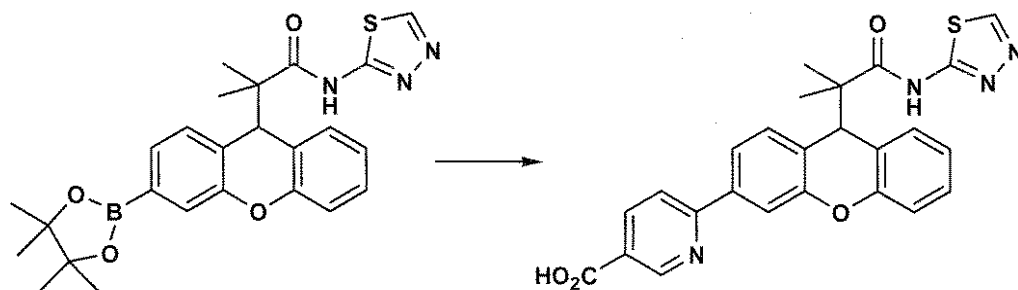
ステップ3の生成物 (160 mg、0.32 mmol) / 1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (24 mg、0.03 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (120 mg、0.47 mmol)、および酢酸カリウム (96

50

mg、0.98 mmol)を続けて添加した。15分間反応混合物に窒素ガスを流し、次いで80 で5時間加熱した。該反応混合物を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(12 gシリカ、20%~50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、ステップ4の生成物(120 mg、Y = 79%)を黄色油状物として得た。MS(ES+)m/z: 478(M+H); LC保持時間: 4.07分。

【0371】

【化214】



10

ステップ5

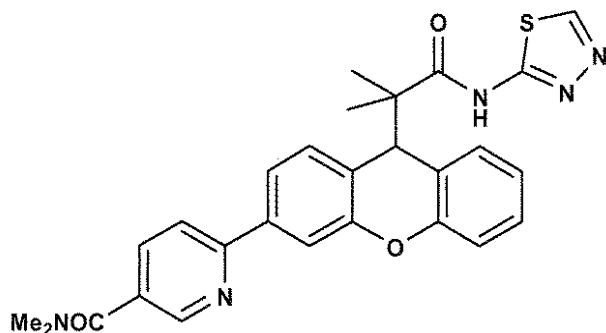
6-クロロニコチン酸(7.4 mg、0.047 mmol) / DMF(1 mL)溶液に、ステップ4の生成物(15 mg、0.031 mmol)、続いてリン酸カリウム水(2.0 M、0.1 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10 mg、0.009 mmol)を添加した。15分間反応混合物に窒素ガスを流し、次いで100 で2時間加熱した。該反応混合物をプレパラティブHPLCにより精製し、表題の化合物をTFA塩として得て、アセトニトリル/水から凍結乾燥させ、白色粉末を得た(3.1 mg、Y = 21%)。MS(ES+)m/z: 473(M+H); LC保持時間: 3.55分。

20

【0372】

(実施例102)

【化215】



30

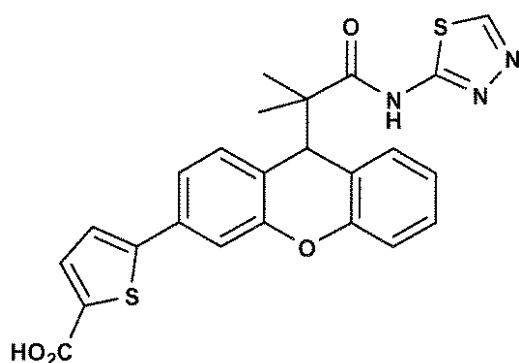
実施例101の表題の化合物(10 mg、0.021 mmol)、HOBT-水和物(4.3 mg、0.032 mmol)、EDCI(6.12 mg、0.032 mmol)、トリエチルアミン(0.1 mL)およびジメチルアミン塩酸塩(3.43 mg、0.042 mmol) / アセトニトリル(1 mL)の混合物を80 で12時間加熱した。次いで、該反応混合物をプレパラティブHPLCにより精製して表題の化合物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて白色粉末を得た(4 mg、Y = 38%)。MS(ES+)m/z: 500(M+H); LC保持時間: 3.26分。

40

【0373】

(実施例103)

【化 2 1 6】



10

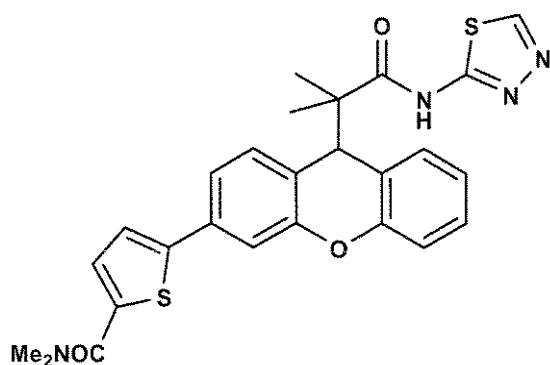
実施例101、ステップ4の生成物(45 mg、0.094 mmol)および5-プロモチオフエン-2-カルボン酸(38 mg、0.188 mmol) / DMF(9 mL)および水(0.1 mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10 mg、0.009 mmol)および水酸化バリウム六水和物(89 mg、0.28 mmol)を添加した。窒素ガスで該混合物を10分間バブルし、次いで100 で14時間加熱した。プレパラティブHPLCによる精製により、表題の化合物(3 mg、Y = 7%)を白色粉末として得た。MS(ES+)m/z: 478(M+H); LC保持時間: 3.75分。

【 0 3 7 4】

20

(実施例104)

【化 2 1 7】



30

実施例101から実施例102の表題の化合物の製造に関して記載された方法で、表題の化合物を、実施例103の表題の化合物から調製した。MS(ES+)m/z: 505(M+H); LC保持時間: 3.62分。

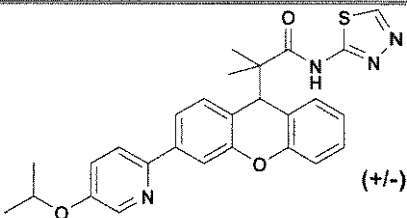
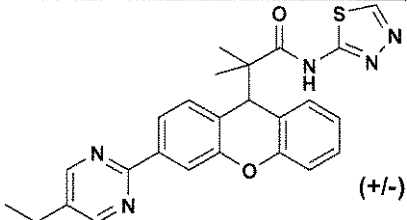
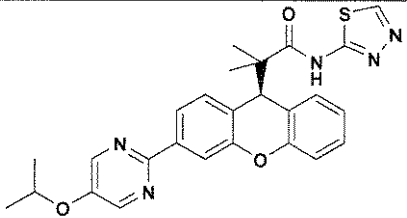
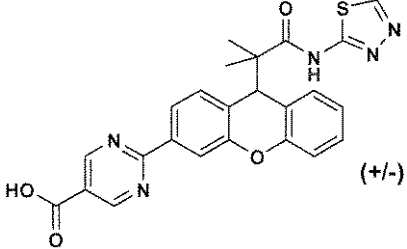
【 0 3 7 5】

(実施例105から108)

40

上記の実施例103の表題の化合物の製造と同様の方法で、プロモチオフエン-2-カルボン酸の代わりに、実施例101、ステップ4の生成物、または実施例90の表題の化合物、および市販のハロゲン化物を用いることにより、以下の実施例105から108を調製した。

【表 3 1】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
105	 (+/-)	3.71	487
106	 (+/-)	3.85	458
107	 (+/-)	3.74	487
108	 (+/-)	3.75	474

10

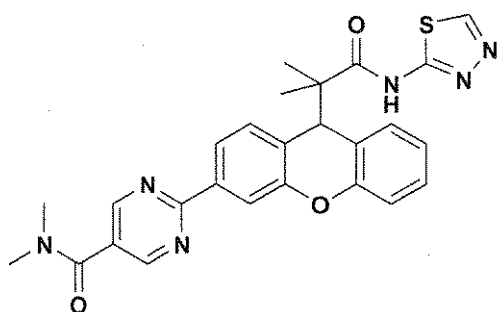
20

【 0 3 7 6 】

(実施例 109)

30

【 化 2 1 8 】



40

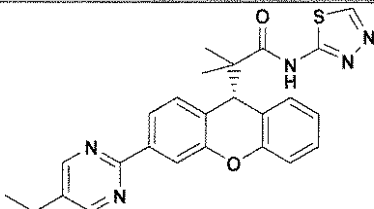
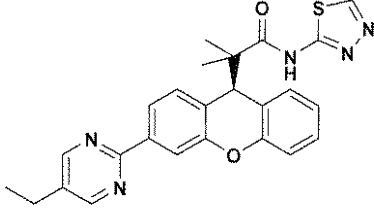
上記の、実施例103の表題の化合物から実施例104の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を、実施例108の表題の化合物から調製した。MS(ES+)m/z: 501(M+H); LC 保持時間: 3.42分。

【 0 3 7 7 】

(実施例 110 から 111)

上記の実施例106の表題の化合物の製造と同様の方法で、実施例95および実施例90の表題の化合物を用いることにより、以下の実施例110から111を調製した。

【表 3 2】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
110		3.92	458
111		3.92	458

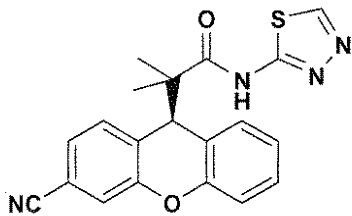
10

【 0 3 7 8 】

(実 施 例 112)

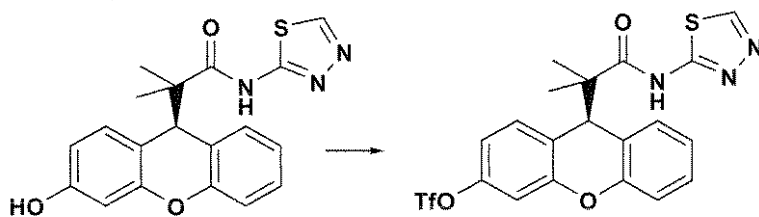
【 化 2 1 9 】

20



【 化 2 2 0 】

30



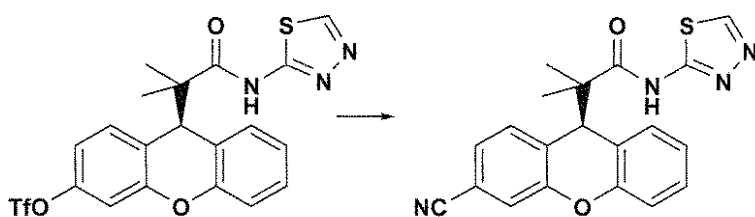
ステップ1

上記の実施例101のステップ3の生成物の製造と同様の方法で、ステップ1の生成物を、実施例90の表題の化合物から調製した。

【 0 3 7 9 】

【 化 2 2 1 】

40



ステップ2

ステップ1の生成物 (25 mg、0.05 mmol) / DMF (0.3 mL) 溶液を、窒素気流を5分間通すこ

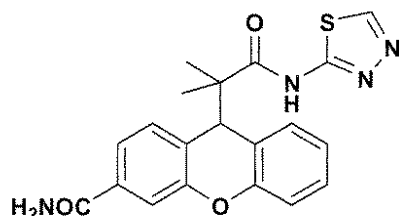
50

とにより脱気した。次いで、シアン化亜鉛(12 mg、0.1 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12 mg、0.05 mmol)を添加し、該混合物をさらに5分間脱気した後、120℃で2時間、密封バイアル中で加熱した。該混合物をシリンジチップフィルター(0.45ミクロン、PTFE)を通して濾過し、次いでプレパラティブHPLCにより精製して生成物を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 375; LC保持時間: 3.40分。

【0380】

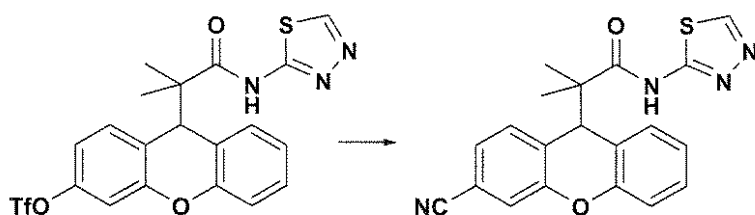
(実施例113)

【化222】



10

【化223】



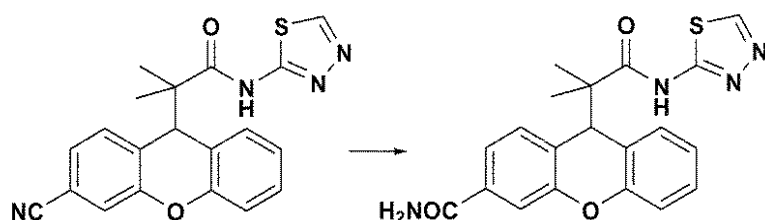
20

ステップ1

上記の実施例112の表題の化合物の製造と同様の方法で、ステップ1の生成物を、実施例101のステップ3の生成物から得た。MS(ES+)m/z: 375; LC保持時間: 3.40分。

【0381】

【化224】



30

ステップ2

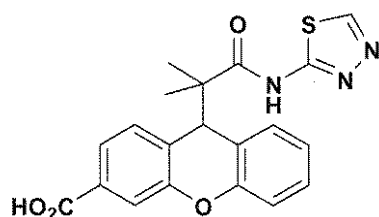
ステップ1の生成物(10 mg、0.0266 mmol) / 水(2 mL)懸濁液に、過酸化ナトリウム(12 mg、0.16 mmol)を添加した。該混合物を70℃で1時間加熱し、次いで6 N HClの滴下添加によりpH~5に酸性化し、プレパラティブHPLCで精製した。このようにして得られた物質をアセトニトリル/水から凍結乾燥させて、表題の化合物を白色粉末のTFA塩として得た(4 mg、Y = 29%)。MS(ES+)m/z: 395(M+H); LC保持時間: 2.89分。

40

【0382】

(実施例114)

【化 2 2 5】



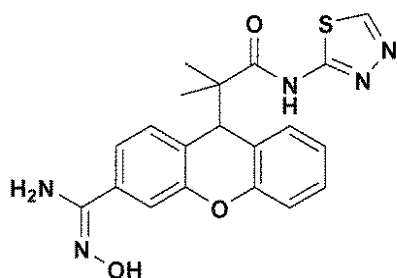
実施例113のステップ1の生成物(10 mg、0.027 mmol) / 水(2 mL)懸濁液に、過酸化ナトリウム(30 mg、0.38 mmol)を添加した。該混合物を 100 で16時間加熱した。次いで、別の過酸化ナトリウム(30 mg、0.38 mmol)を添加し、該混合物を100 で3時間加熱した後、プレパラティブHPLCにより精製して表題の化合物を白色粉末として得た (3 mg、Y = 28%)。MS(ES+)m/z: 396(M+H); LC保持時間: 3.36分。

10

【 0 3 8 3】

(実施例115)

【化 2 2 6】



20

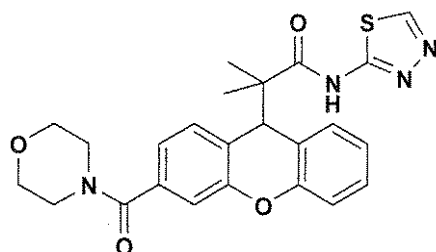
実施例113、ステップ1の生成物(40 mg、0.106 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(30 mg、0.426 mmol)および炭酸カリウム(59 mg、0.426 mmol) / エタノール(5 mL)および水(1 mL)の混合物を終夜、加熱還流した。プレパラティブHPLCにより生成物を得た(28 mg、Y = 65%)。MS(ES+)m/z: 410(M+H); LC保持時間: 2.29分。

30

【 0 3 8 4】

(実施例116)

【化 2 2 7】



40

実施例114の表題の化合物(5 mg、0.013 mmol) / アセトニトリル(2 mL)溶液をHOBT・水和物(3 mg、0.019 mmol)、EDCI(4 mg、0.019 mmol)、ピリジン(0.1 mL)およびモルホリン(0.003 mL、0.025 mmol)で処理した。得られた溶液を60 で14時間加熱し、次いでプレパラティブHPLCにより精製して表題の化合物を(4.7 mg、Y = 78%)白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 465(M+H); LC保持時間: 3.07分。

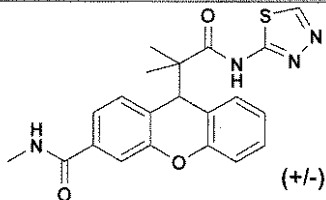
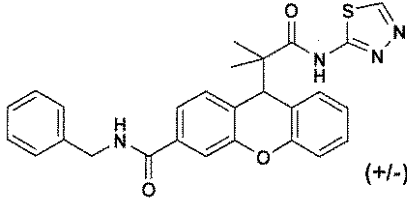
【 0 3 8 5】

(実施例117から118)

50

上記の実施例116の表題の化合物の製造と同様の方法で、以下の実施例117から118を調製した。

【表 3 3】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
117	 (+/-)	2.96	409
118	 (+/-)	3.49	485

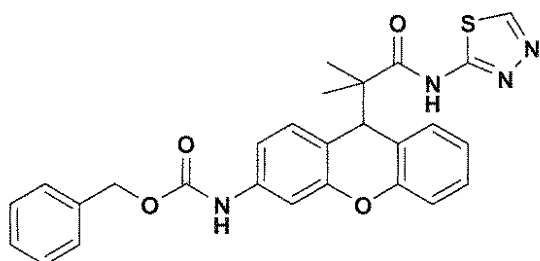
10

【 0 3 8 6 】

(実施例119)

【 化 2 2 8 】

20



30

実施例114の表題の化合物(25 mg、0.06 mmol) / トルエン(3 mL) 溶液に、トリエチルアミン(0.025 mL、0.18 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.026 mL、0.12 mmol)を添加した。得られた溶液を30分間還流した後、室温に冷却した。次いで、ベンジルアルコール(0.019 mL、0.18 mmol)を該反応混合物に添加し、さらに5時間還流した。溶媒を減圧除去し、得られた残留物をプレパラティブHPLCにより精製して生成物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて表題の化合物(19 mg、Y = 43%)を白色粉末として得た。MS(ES⁺)m/z: 501(M+H); LC保持時間: 3.79分。

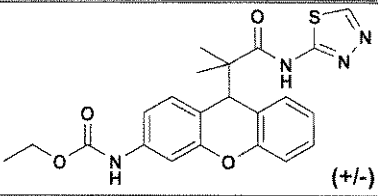
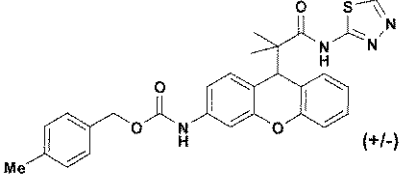
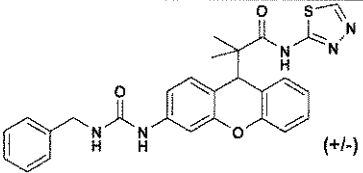
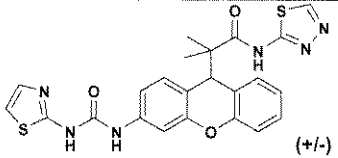
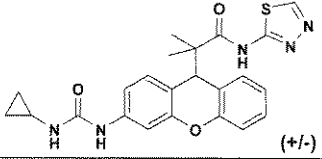
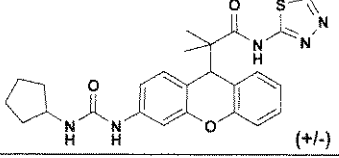
【 0 3 8 7 】

(実施例120から125)

40

上記の実施例119の表題の化合物の製造と同様の方法で、ベンジルアルコールを市販のアルコールおよびアミンで置き換えることにより、以下の実施例120から125を調製した。

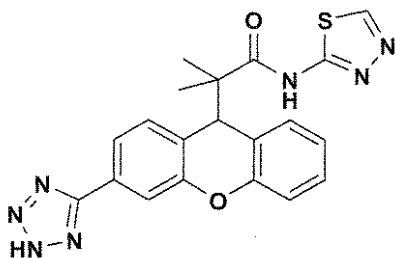
【表 3 4】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
120	 (+/-)	3.71	487
121	 (+/-)	2.92	515
122	 (+/-)	3.49	500
123	 (+/-)	3.47	493
124	 (+/-)	3.17	450
125	 (+/-)	3.51	478

【 0 3 8 8 】

(実施例 126)

【 化 2 2 9 】

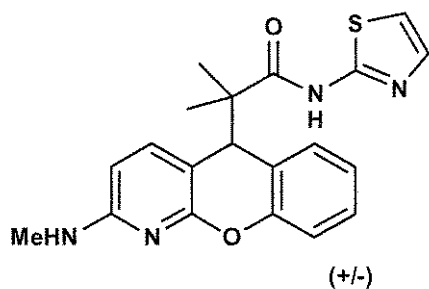


実施例113、ステップ1の生成物(10 mg、0.027 mmol) / DMF(1 mL)に、アジ化ナトリウム(18 mg、0.27 mmol)および塩化アンモニウム(53.5 mg、0.27 mmol)を添加した。該混合物を120 で6時間加熱した。冷却後、該混合物をプレパラティブHPLCにより精製して生成物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて表題の化合物(6 mg、Y = 53%)を白色粉末として得た。MS(ES⁺)m/z: 420(M+H); LC保持時間: 3.14分。

【 0 3 8 9 】

(実施例127)

【化230】



10

上記の実施例67の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を製造24の生成物から調製した。MS(ES+)m/z: 381(M+H); LC保持時間: 3.07分。

【0390】

(実施例128から129)

上記の実施例127の表題の化合物の製造と同様の方法で、2-アミノチアゾールの代わりに製造25および26の化合物および2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールを用いることにより、以下の実施例128から129を調製した。

【表35】

20

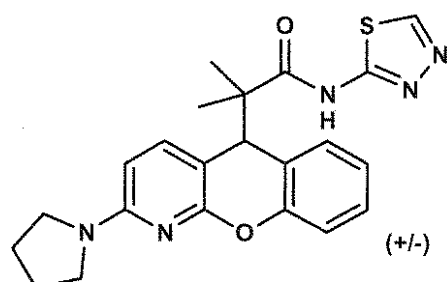
実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
128	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	3.55	488
129	<p style="text-align: center;">(+/-)</p>	3.19	438

30

【0391】

(実施例130)

【化231】



40

製造28の生成物(100 mg、0.297 mmol) / アセトニトリル(3.0 mL)溶液に、0-(7-アザベ

50

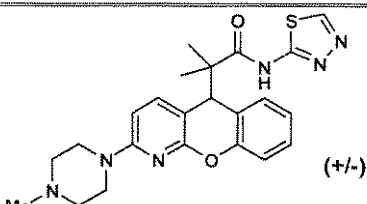
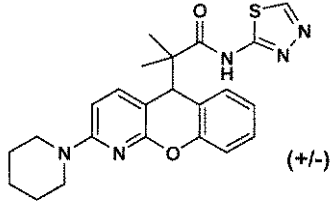
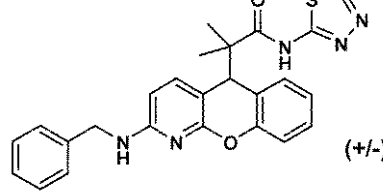
ンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (226 mg、0.594 mmol)、続いてトリエチルアミン(0.2 mL)および2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(60 mg、0.594 mmol)を添加した。該溶液を80 で16時間加熱し、次いで減圧濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、生成物を固形物として得た(120 mg、76%)。MS(ES+)m/z: 422(M+H); LC保持時間: 3.38分。

【0392】

(実施例131から133)

実施例130の表題の化合物の製造に関する上記の方法により、以下の実施例131から133を、製造23、27および29の化合物から調製した。

【表36】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
131		2.20	451
132		3.70	4.36
133		3.51	456

【0393】

(実施例134から137)

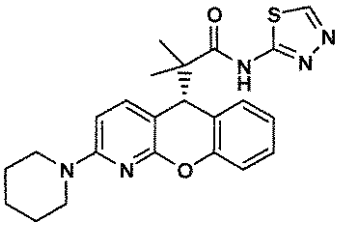
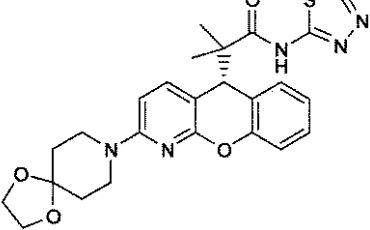
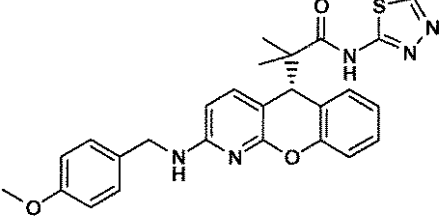
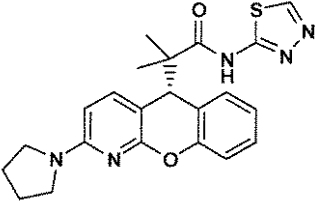
実施例130から133の表題の化合物の製造に関する上記の方法により、以下の実施例134から137を、製造31から34の化合物から調製した。

10

20

30

【表 3 7】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
134		3.70	436
135		3.42	494
136		3.51	488
137		3.41	422

10

20

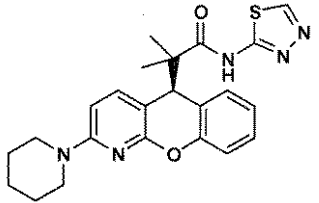
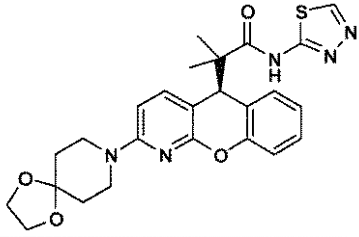
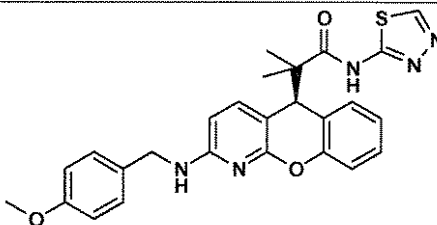
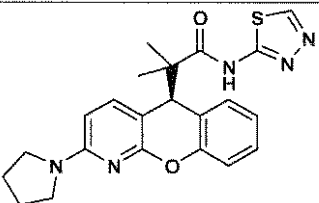
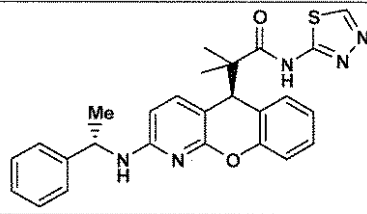
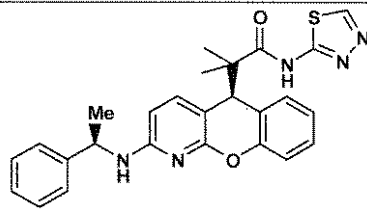
【 0 3 9 4 】

(実施例138から150)

30

実施例130から137の表題の化合物の製造に関する上記の方法により、以下の実施例138から150を、製造35から47の化合物から調製した。

【表 3 8】

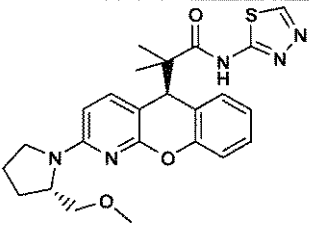
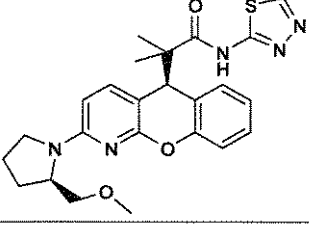
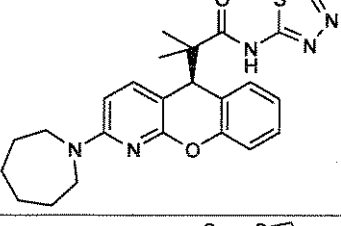
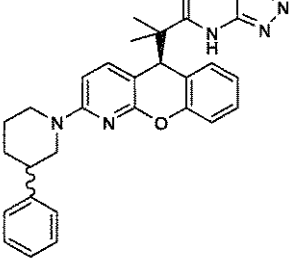
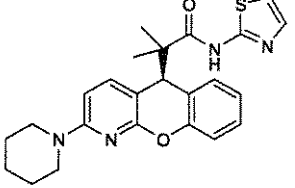
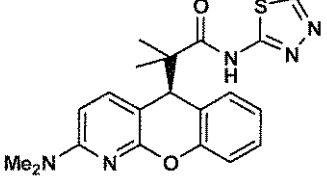
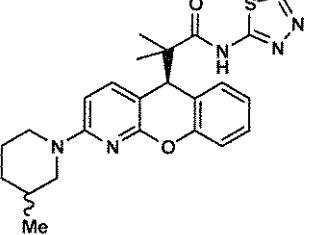
実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
138		3.73	436
139		3.43	494
140		3.51	488
141		3.41	422
142		3.60	470
143		3.60	472

10

20

30

【表 3 9】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
144		3.52	466
145		3.50	466
146		3.83	450, 448
147		4.15	512
148		3.86	435, 433
149		3.22	394, 396
150		3.92	448, 450

10

20

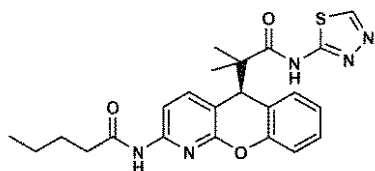
30

40

【 0 3 9 5 】

(実施例151)

【化 2 3 2】



10

ステップ1

実施例140の表題の化合物(20 mg、0.04 mmol) / DMF(0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン(0.028 mL、0.2 mmol)およびブチリルクロリド(0.042 mL、0.4 mmol)、続いてN,N-ジメチルアミノピリジン(5 mg、0.04 mmol)を添加した。該混合物を80℃で30分間加熱した後、酢酸エチルと1N HCl水間で分液処理した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水および食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。MS(ES+)m/z: 558(M+H); LC保持時間: 3.62分。該粗物質(140a)を、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。

【 0 3 9 6 】

ステップ2

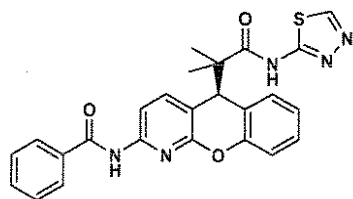
ステップ1の生成物(140a)をTFA(1 mL)に溶解し、50℃で12時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残留物をプレパラティブHPLCにより精製して生成物(7 mg、2ステップの収率40%)をオフホワイトの固形物として得た。MS(ES+)m/z: 438(M+H); LC保持時間: 3.24分。

20

【 0 3 9 7 】

(実施例152)

【化 2 3 3】



30

上記の実施例151の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を実施例140の表題の化合物から調製した。MS(ES+)m/z: 472(M+H); LC保持時間: 3.48分。

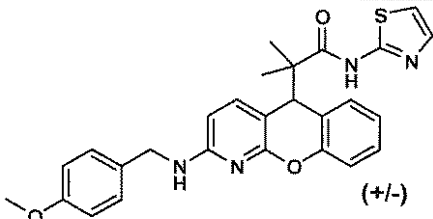
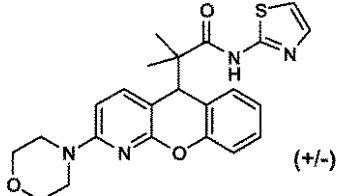
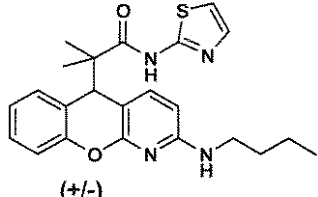
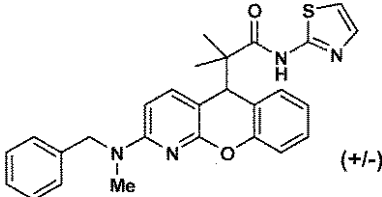
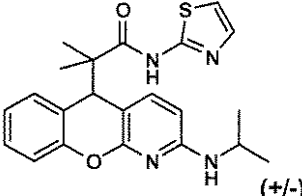
【 0 3 9 8 】

(実施例153から157)

上記の製造23から29の表題の化合物の製造と同様の方法で、製造17eの生成物の代わりに実施例75の表題の化合物を用いることにより、以下の実施例153から157を調製した。

40

【表 4 0】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
153	 (+/-)	3.70	487
154	 (+/-)	3.39	435
155	 (+/-)	4.00	423
156	 (+/-)	4.39	471
157	 (+/-)	3.47	409

10

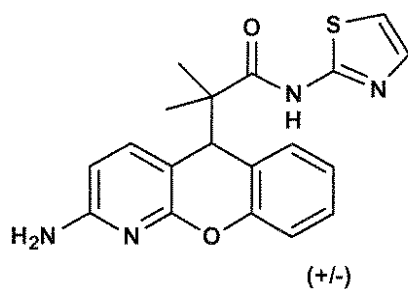
20

30

【 0 3 9 9 】

(実施例 158)

【 化 2 3 4 】



40

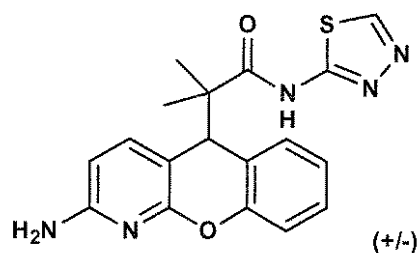
実施例153の表題の化合物(10 mg、0.021 mmol) / トリフルオロ酢酸(1 mL) 溶液を50 で 0.5時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残留物をプレパラティブHPLCにより精製して生成物(8.5 mg、86%)を固形物として得た。MS(ES+)m/z: 365; LC保持時間: 2.79分。

50

【 0 4 0 0 】

(実施例159)

【 化 2 3 5 】

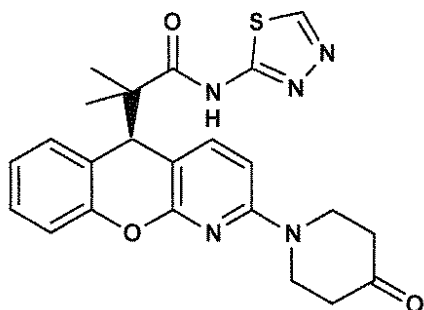


実施例158の表題の化合物の製造に関する上記の方法で、表題の化合物を実施例128の表題の化合物から調製した。MS(ES+)m/z: 368(M+H); LC保持時間: 2.50分。

【 0 4 0 1 】

(実施例160)

【 化 2 3 6 】

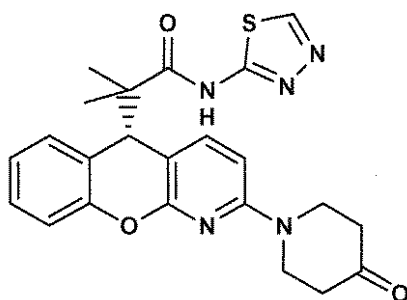


実施例135の表題の化合物(11 mg、0.022 mmol) / THF(0.6 mL)および1N HCl(0.5 mL)溶液を室温で15時間撹拌した。該生成物(2 mg、20%)をプレパラティブHPLCにより単離した。MS(ES+)m/z: 464(M+MeOH-OH); LC保持時間: 3.10分。

【 0 4 0 2 】

(実施例161)

【 化 2 3 7 】

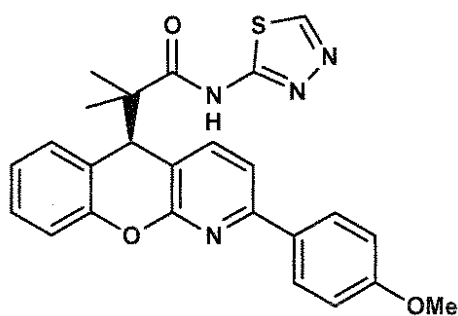


実施例160の表題の化合物の製造に関する上記の方法で、表題の化合物を実施例139の表題の化合物から調製した。MS(ES+)m/z: 464(M+MeOH-OH); LC保持時間: 3.10分。

【 0 4 0 3 】

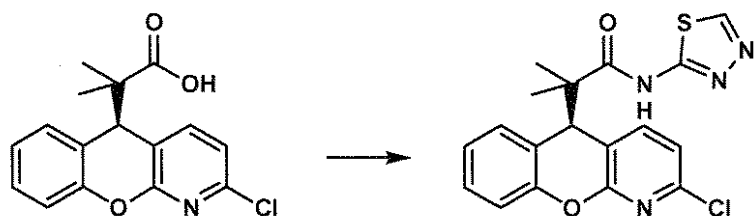
(実施例162)

【化 2 3 8】



10

【化 2 3 9】



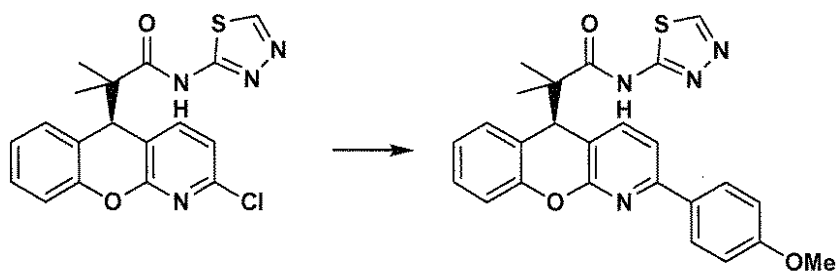
20

ステップ1

上記の実施例76の表題の化合物の製造と同様の方法で、ステップ1の生成物(162a)を、製造30(30a)のR異性体から調製した。

【 0 4 0 4】

【化 2 4 0】



30

ステップ2

4-メトキシフェニルボロン酸(24 mg、0.156 mmol)および134a(30 mg、0.078 mmol)を、マイクロ波反応容器で混合し、DMF(1 mL)および2M リン酸カリウム水 (0.2 mL)を添加した。該溶液を5分間窒素ガスでバブルし、そこでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10 mg、0.009 mmol)を添加した。該混合物をマイクロ波により30分間100

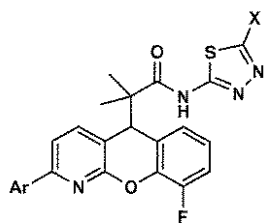
40

【 0 4 0 5】

(実施例163から167)

実施例162の表題の化合物の製造と同様の方法で、第1ステップで2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールまたは2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールを用い、第2ステップで4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに市販のボロン酸を用いることにより、以下の実施例163から167を製造55eの表題の化合物から調製した。

【化 2 4 1】



【表 4 1】

実施例 No.	X	Ar	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
163	H		3.90	523
164	H		3.20	518
165	H		3.25	536
166	Me		3.31	532
167	Me		3.40	550

【 0 4 0 6 】

(実施例163aから166a)

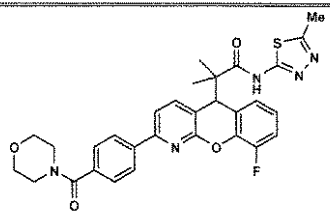
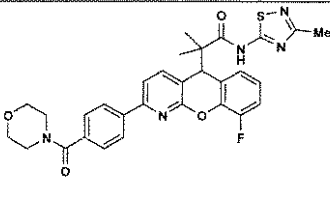
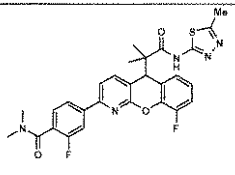
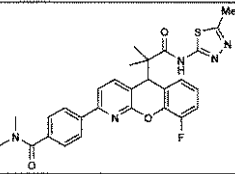
実施例162の表題の化合物の製造と同様の方法で、第1ステップで2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールまたは2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールあるいは5-アミノ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾールを用い、第2ステップで4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに市販のボロン酸を用いることにより、以下の実施例163aから166aを製造56aの表題の化合物から調製した。

10

20

30

【表 4 2】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
163 ^a		3.31	574
164 ^a		3.40	574
165 ^a		3.38	550
166 ^a		3.33	532

10

20

【 0 4 0 7 】

163^a: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.25 (d, J=13.85 Hz, 6 H) 2.77 (s, 3 H) 3.44 - 3.93 (m, 8 H) 4.65 (s, 1 H) 6.91 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.06 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.31 Hz, 2 H)

30

【 0 4 0 8 】

164^a: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.24 (d, J=6.04 Hz, 6 H) 2.59 (s, 3 H) 3.42 - 3.93 (m, 8 H) 4.62 (s, 1 H) 6.89 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.50 - 7.64 (m, 4 H) 8.11 (d, J=8.31 Hz, 2 H)

【 0 4 0 9 】

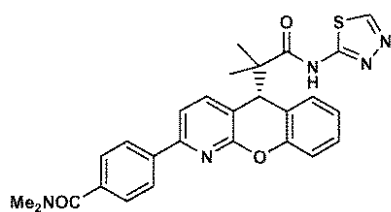
165^a: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.25 (d, J=12.59 Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 3.00 (d, J=1.26 Hz, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 4.70 (s, 1 H) 6.94 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.51 (t, J=7.30 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=9.57 Hz, 2 H)

40

【 0 4 1 0 】

(実施例168)

【化 2 4 2】



10

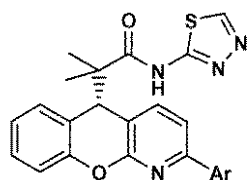
化合物162aから実施例162の表題の化合物の製造に関する上記の方法で、表題の化合物を実施例162のステップ1の表題の化合物(162a)から調製した。MS(ES+)m/z: 500(M+H); LC保持時間: 3.22分。

【0 4 1 1】

(実施例169から237)

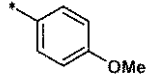
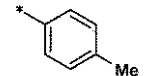
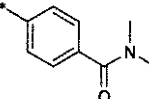
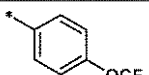
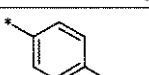
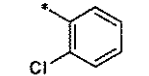
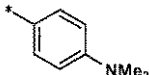
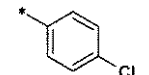
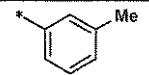
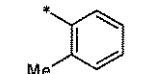
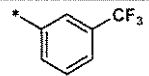
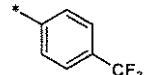
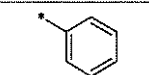
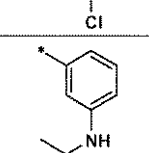
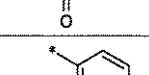
実施例162の表題の化合物の製造に関する上記の方法で、市販のボロン酸を用いることにより、以下の実施例169から237を製造53aの生成物から調製した。

【化 2 4 3】



20

【表 4 3】

実施例 No.	Ar	保持時間 (分)	Obs. MS Ion
169		3.65	459
170		3.81	443
171	Ph	3.06	429
172		3.22	500
173		4.03	513
174		3.42	473
175		3.65*	463
176		3.03*	472
177	1-naphthyl	3.84**	479
178		3.96**	463
179		3.84**	443
180		3.67**	443
181		4.02**	497
182		4.00**	497
183		3.98**	463
184		3.33**	486
185		3.60**	459
186	2-naphthyl	4.02**	479
187	3-pyridyl	2.41**	430

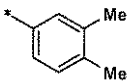

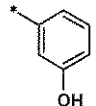
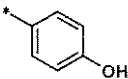
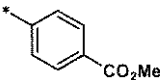
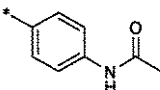
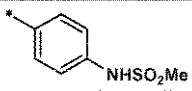
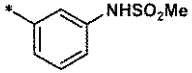
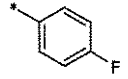
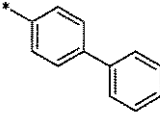
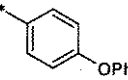
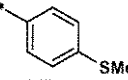
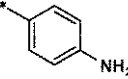
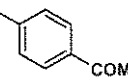
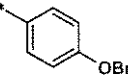
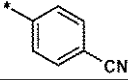
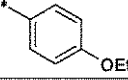
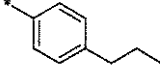
10

20

30

40

【表 4 4】

実施例 No.	Ar	保持時間 (分)	Obs. MS Ion
188		3.97**	457
189		3.84**	445
190		3.35**	445
191		3.31**	445
192		3.73**	487
193		3.30**	486
194		3.23**	522
195		3.25**	522
196		3.72**	447
197		4.11**	505
198		4.08**	521
199		3.85**	475
200		2.69**	444
201		3.51**	471
202		4.06**	535
203		3.52**	454
204		3.81**	473
205		4.11**	471

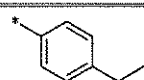
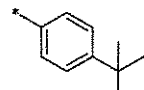
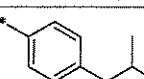
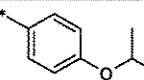
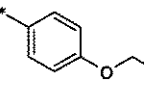
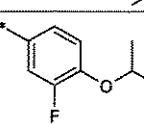
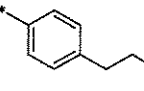
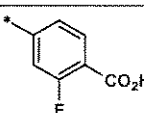
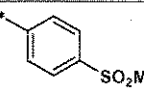
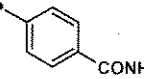
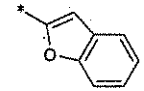
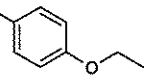
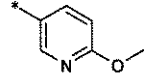
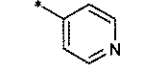
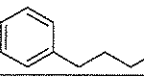
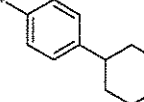
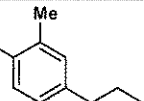
10

20

30

40

【表 4 5】

実施例 No.	Ar	保持時間 (分)	Obs. MS Ion
206		3.94**	457
207		4.15**	485
208		4.22**	485
209		3.89**	487
210		4.12**	501
211		3.92	505
212		4.28	485
213		3.43	491
214		3.16	507
215		3.06	472
216		3.94	469
217		4.02	487
218		3.50	460
219		2.38	430
220		4.44	499
221		4.47	511
222		4.28	499

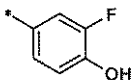
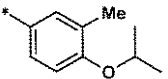
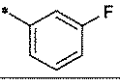
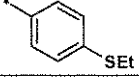
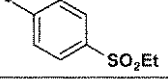
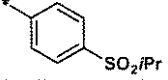
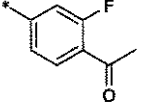
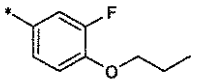
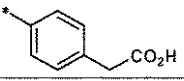
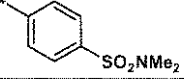
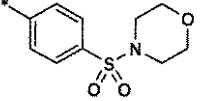
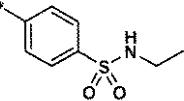
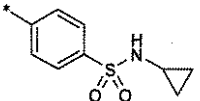
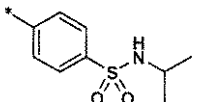
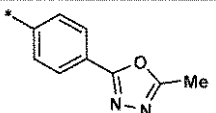
10

20

30

40

【表 4 6】

実施例 No.	Ar	保持時間 (分)	Obs. MS Ion
223		3.35	463
224		4.12	501
225		3.72	447
226		4.01	489
227		3.26	521
228		3.39	535
229		3.63	489
230		4.01	505
231		3.33	487
232		3.34	536
233		3.35	578
234		3.27	536
235		3.31	548
236		3.40	550
237		3.46	511

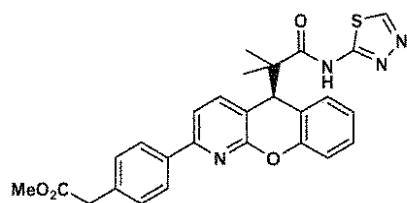
* 分析 HPLC メソッド B

**分析 HPLC メソッド C

【 0 4 1 2 】

(実施例 238)

【化 2 4 4】

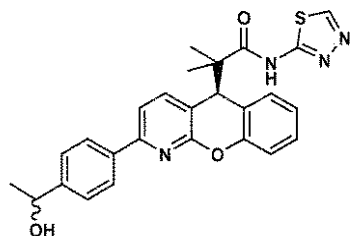


実施例231の表題の化合物(11 mg、0.023 mmol) / ベンゼン(0.3 mL)およびメタノール(0.3 mL)溶液に、室温で、トリメチルシリルジアゾメタン(0.037 mL、0.2 mmol)を添加した。該反応混合物を室温で30分おき、次いで2滴の氷酢酸の添加によりクエンチした。該反応混合物を濃縮し、プレパラティブTLC(0.5 mm シリカ、100 cm x 100 cm、40% 酢酸エチル / ヘキサン)により精製した。2つのバンドのうち低い方を単離し、表題の化合物(6 mg、Y = 52%)を無色の固形物として得た。MS(ES+)m/z: 501; LC保持時間: 3.50分。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.23 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 3.67 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 4.71 (s, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 7.19 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.37 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 8.88 (s, 1 H)。

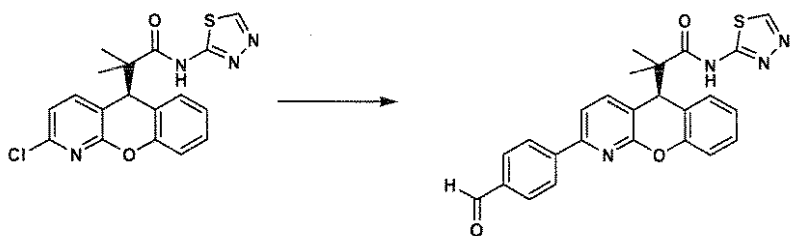
【 0 4 1 3】

(実施例239)

【化 2 4 5】



【化 2 4 6】

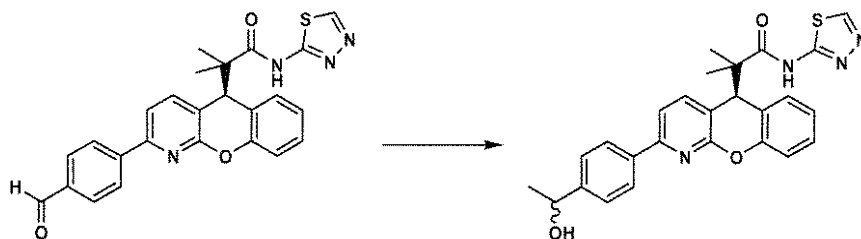


ステップ1

実施例169から237の表題の化合物の製造について上述された方法で、ステップ1の生成物を調製した。MS(ES+)m/z: 457; LC保持時間: 3.44分。

【 0 4 1 4】

【化 2 4 7】



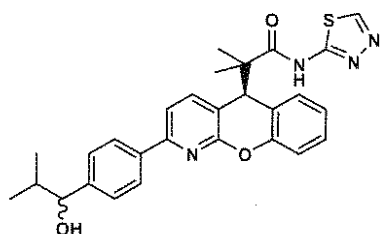
ステップ2

ステップ1の生成物(20 mg、0.044 mmol) / THF(1 mL) 溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3M / ジエチルエーテル、0.04 mL)を滴下添加した。該反応混合物を室温で1時間攪拌した後、メタノールの添加によりクエンチし、濃縮し、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を共溶出ジアステレオ異性体の混合物として得た(16 mg、Y = 77%)。MS(ES+)m/z: 473; LC保持時間: 3.34分。

【 0 4 1 5】

(実施例239)

【化 2 4 8】

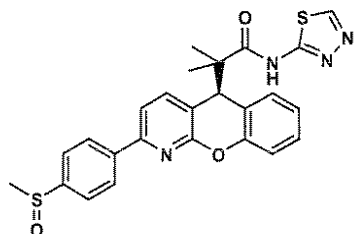


実施例239の表題の化合物の製造について記載された方法で、表題の化合物を実施例239のステップ1の生成物から得た。MS(ES+)m/z: 501; LC保持時間: 3.65分。

【 0 4 1 6】

(実施例241)

【化 2 4 9】



実施例199の表題の化合物(20 mg、0.042 mmol) / ジクロロメタン(1 mL) 溶液に、0 で、m-クロロ過安息香酸(~ 30% の3-クロロ安息香酸を含有、10 mg、0.042 mmol)を添加した。0 で5分後、溶媒を除去してメタノールに置換した。この溶液をプレパラティブHPLCにより精製して生成物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて表題の化合物(10 mg、Y = 39%)を白色粉末として得た。MS(ES+)m/z: 491; LC保持時間: 3.08分。

【 0 4 1 7】

(実施例242)

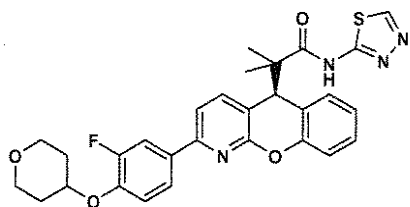
10

20

30

40

【化 2 5 0】



実施例223の表題の化合物(21 mg、0.045 mmol)を、トルエンから乾固するまで共沸し、次いでTHF(0.5 mL)に溶解した。この溶液に、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オル(0.0065 mL、0.068 mmol)、トリフェニルホスフィン(18 mg、0.068 mmol)、およびジイソプロピルジアゾカルボキシレート(DIAD)(0.013 mL、0.068 mmol)を続けて添加した。該反応混合物を室温で3時間20分攪拌し、次いで濃縮してプレパラティブTLC(シリカ、0.5 mm、100 cm x 100 cm、50% 酢酸エチル / ヘキサン)により精製して、表題の化合物 (11 mg、Y = 45%)を白色粉末として得た。MS(ES+)m/z: 547; LC保持時間: 3.69分。¹H NMR (500 MHz、溶媒) ppm 1.09 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 1 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 2.04 - 2.20 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.96 (dd, J=11.68, 3.71 Hz, 1 H) 4.04 (dd, J=11.68, 3.71 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.77 - 4.86 (m, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 2 H) 7.14 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 3 H) 7.29 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.82 (dd, J=11.96, 2.06 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

10

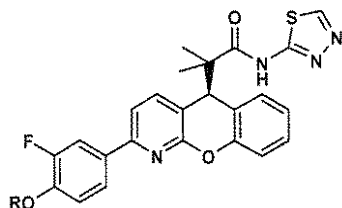
20

【 0 4 1 8 】

(実施例243から244)

実施例242の表題の化合物の製造について記載された方法で、以下の実施例243から244を調製した。

【化 2 5 1】



30

【表 4 7】

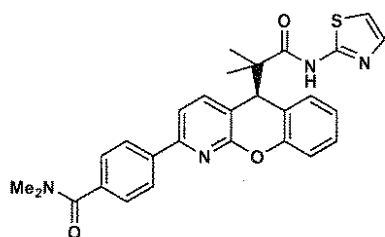
実施例 No.	R	保持時間 (分)	Obs. MS Ion
243	シクロヘキシル	4.20	545
244	シクロペンチル	4.13	531

40

【 0 4 1 9 】

(実施例245)

【化 2 5 2】



ステップ1

10

製造30bの表題の化合物(40 mg、0.13 mmol)、4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸(50 mg、0.26 mmol)、リン酸カリウム(2.0 M、0.36 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15 mg、0.014 mmol)の混合物を、窒素ガス気流で10分間バブルした。次いで、該混合物を100 で2時間加熱し、その後シリンジチップフィルター(0.45ミクロン、PTFE)を通して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製して生成物(245a、(S)-2-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパン酸、43 mg、収率79%)を白色粉末として得た。MS(ES+)m/z: 417; LC保持時間: 3.29分。

【 0 4 2 0 】

ステップ2

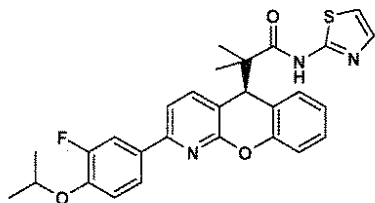
20

上記の実施例73から76の製造と同様の方法で、表題の化合物(245b)を245aから調製した。MS(ES+)m/z: 499; LC保持時間: 3.42分。

【 0 4 2 1 】

(実施例246)

【化 2 5 3】



30

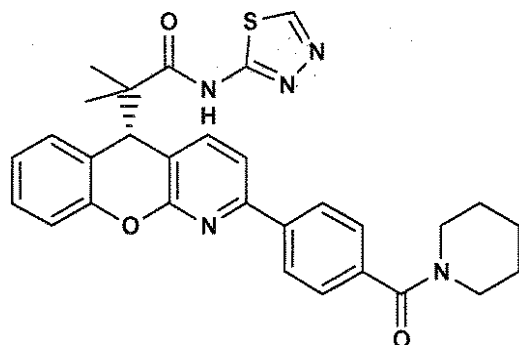
上記の実施例246の表題の化合物の製造と同様の方法で、表題の化合物を調製した。MS(ES+)m/z: 504; LC保持時間: 4.07分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-D) ppm 1.15 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.38 (d, J=6.10 Hz, 6 H) 4.57 (s, 1 H) 4.58 - 4.66 (m, 1 H) 7.17 (d, J=7.12 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.37 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=3.56 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=12.46, 2.29 Hz, 1 H)。

【 0 4 2 2 】

40

(実施例247)

【化 2 5 4】



10

実施例174の表題の化合物(31 mg、0.066 mmol)、トリエチルアミン(0.028 mL、0.20 mmol)、HOBT-水和物(12 mg、0.086 mmol)、EDC(16 mg、0.086 mmol)およびピペリジン(0.013 mL、0.132 mmol) / アセトニトリル(0.5 mL)溶液を45℃で12時間加熱した。プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物(15 mg、35%)を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させてアモルファスの白色固形物を得た。MS(ES+)m/z: 540; LC保持時間: 3.57分。

【 0 4 2 3】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-D) ppm 1.24 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.52 (s, 2 H) 1.68 (s, 4 H) 3.35 (s, 2 H) 3.73 (s, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 6.98 - 7.10 (m, 1 H) 7.19 (d, J=7.12 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.54 Hz, 2 H) 7.49 (t, J=8.39 Hz, 3 H) 7.69 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 8.88 (s, 1 H)

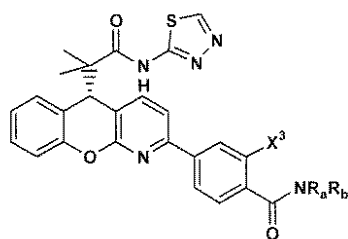
20

【 0 4 2 4】

(実施例248から361)

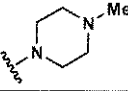
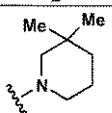
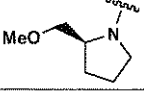
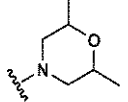
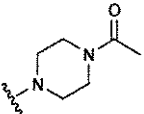
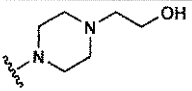
実施例247の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、以下の実施例248から362を、実施例174および213の表題の化合物、ならびに製造53および54の表題の化合物から調製した。

【化 2 5 5】



30

【表 4 8】

実施例 No.	NR _a R _b	X ³	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
248	NEt ₂	H	3.66	542
249	ピペリジン	F	3.66	558
250	NMe ₂	F	3.30	518
251	NMeEt	H	3.38*	514
252	ピロリジン	H	3.42*	526
253	NHMe	F	3.16	504
254	NMe(<i>n</i> -Pr)	H	3.53*	528
255	NMe(Bn)	H	3.73*	576
256		H	2.66*	555
257	モルホリン	H	3.21*	542
258	NMe(<i>i</i> -Pr)	H	3.50*	528
259	NEt ₂	F	3.56	546
260	NMe ₂	Cl	3.41	534
261	ピペリジン	H	3.57	540
262	NEt ₂	Ome	3.51	558
263	NEt ₂	Cl	3.67	562
264	ピペリジン	Cl	3.58	575
265	ピペリジン	Ome	3.58	570
266	ピペリジン	F	3.66	558
267	NMe(CH ₂) ₂ CN	H	3.08*	539
268	4-Me-ピペリジン	H	3.73*	554
269	4-OH-ピペリジン	H	3.11*	556
270	NMe(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	H	3.80*	556
271		H	3.81*	568
272		H	3.49*	570
273		H	3.49*	570
274		H	3.04*	583
275		H	3.30*	584
276	N(Me)(CH ₂) ₂ Ph	H	3.75*	590

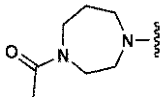
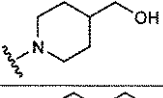
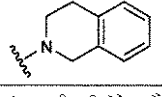
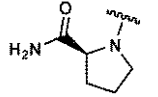
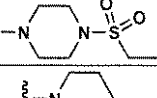
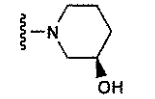
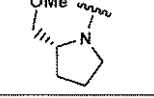
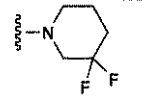
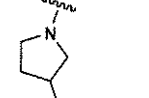
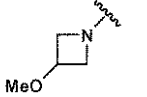
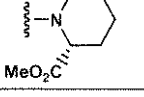
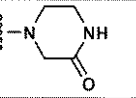
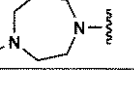
10

20

30

40

【表 4 9】

実施例 No.	NR _a R _b	X ³	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
277		H	3.05*	597
278	4-Bn-ピペリジン	H	4.04*	630
279		H	3.19*	570
280		H	3.80*	588
281	4-Ph-ピペリジン	H	3.92*	616
282		H	3.03*	569
283		H	3.19*	633
284		H	3.17*	556
285		H	3.48*	570
286	NMe(CH ₂) ₂ SO ₂ Me	H	3.03*	592
287		H	3.49*	576
288		H	3.00*	604
289		H	3.30*	542
290	4-(CF ₃)-ピペリジン	H	3.71*	608
291		H	3.59*	598
292	NMe(<i>n</i> -Bu)	H	3.67*	542
293	NMeCH ₂ CO ₂ Me	H	3.22*	558
294	NMe(CH ₂) ₂ OH	H	3.02*	530
295	NMe(CH ₂) ₂ OMe	H	3.27*	544
296		H	2.91*	555
297		H	2.56*	569

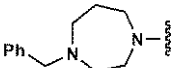
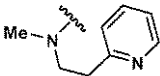

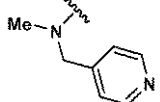
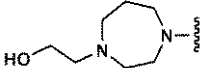
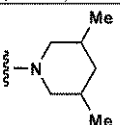
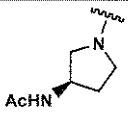
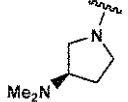
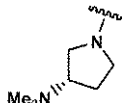
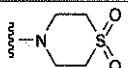
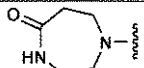
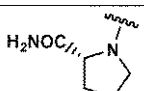
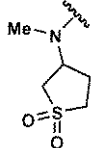
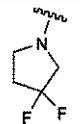
10

20

30

40

【表 5 0】

実施例 No.	NR _a R _b	X ³	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
298		H	2.80*	645
299		H	2.67*	591
300		H	3.53*	576
301		H	2.66*	577
302	NMe(CH ₂) ₂ O(<i>t</i> -Bu)	H	3.70*	586
303		H	2.58*	599
304	N((CH ₂) ₂ OH) ₂	H	2.90*	560
305		H	3.90*	568
306		H	3.05*	583
307		H	2.58*	569
308		H	2.58*	570
309	4-OMe-ピペリジン	H	3.39*	570
310		H	2.99*	590
311		H	2.95*	569
312		H	3.03*	569
313		H	3.04*	604
314		H	3.46*	562

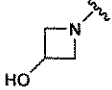
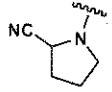
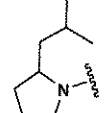
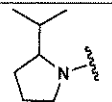
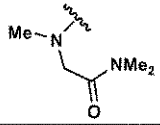
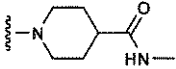
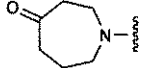
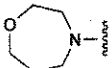
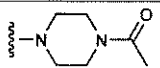
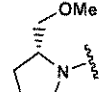
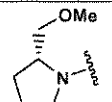
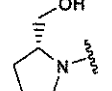
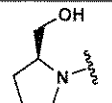
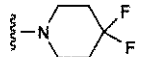
10

20

30

40

【表 5 1】

実施例 No.	NR _a R _b	X ³	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
315		H	3.08*	528
316		H	3.23*	551
317		H	3.94*	582
318		H	3.83*	568
319		H	3.03*	571
320	NEt(CH ₂) ₂ OH	H	3.16*	544
321		H	3.08*	597
322		H	3.14*	568
323		H	3.23*	556
324		F	3.12	601
325		F	3.58	588
326	NMe(CH ₂) ₂ CN	F	3.14	557
327	モルホリン	F	3.27	560
328	モルホリン	Cl	3.39	576
329	NMe(<i>i</i> -Pr)	F	3.57	546
330		Cl	3.70	604
331		H	3.25	556
332		H	3.25	556
333	ピロリジン	F	3.44	544
334		F	3.61	594

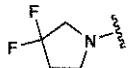
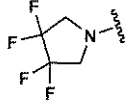
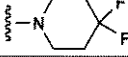
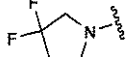
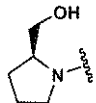
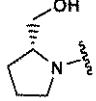



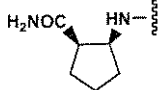
10

20

30

40

【表 5 2】

実施例 No.	NR _a R _b	X ³	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
335		F	3.51	580
336	NEtMe	F	3.47	532
337		F	3.69	616
338	NMe(CH ₂)CO ₂ H	H	3.06	544
339		Cl	3.69	610
340		Cl	3.59	596
341	ピロリジン	Cl	3.57	560
342		F	3.30	574
343	NMe(<i>n</i> -Pr)	F	3.60	546
344		F	3.30	574
345	NMeEt	Cl	3.49	548
346	NMe(<i>n</i> -Pr)	Cl	3.69	562
347	NMe ₂	Ome	3.24	530
348	NHMe	H	3.17	486
349	NHBn	H	XX*	XX
350		H	3.35*	512
351		H	3.43*	540
352		H	3.61*	528
353	NHiPr	H	3.41*	514
354	NH(CH ₂) ₂ Ph	H	3.74*	576
355	NH(CH ₂) ₂ Ome	H	3.26*	530
356	NH(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	H	3.70*	542
357	NH(CH ₂) ₂ OH	H	3.06*	516
358	NH(<i>n</i> -Pr)	H	3.45*	514
359	NH(CH ₂) ₃ OH	H	3.15*	530
360		H	3.36*	583
361	NHMe	OMe	3.30	516

* 分析 HPLC メソッド B

【 0 4 2 5 】

(実施例 362 から 368)

製造 53a の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、以下の化合物 362 から 368 を、製造 57 の表題の化合物から調製した。

10

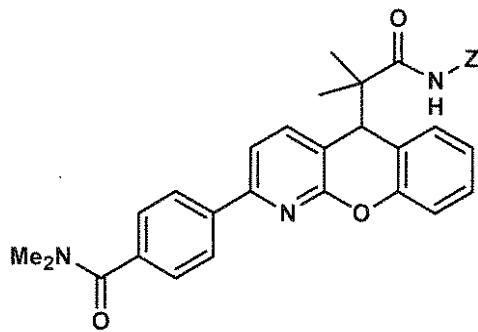
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

【表 5 3】

実施例 No.	Z	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
362	<i>t</i> -Bu	2.47*	472
363		2.41*	513
364		2.45*	513
365		2.59*	527
366		1.98*	496
367	CH ₂ CF ₃	2.29*	498
378		2.07*	514

20

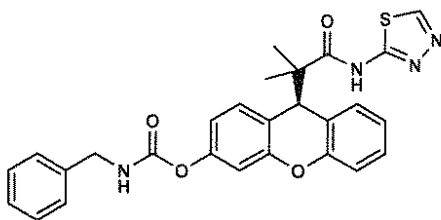
30

* 分析 HPLC メソッド B

【 0 4 2 6】

(実施例369)

【化 2 5 7】



40

実施例90の生成物(20 mg、0.054 mmol) / ジオキサン(1 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.028 mL、0.163 mmol)および(イソシアナトメチル)ベンゼン(6.8 mL、0.054 mmol)を、それぞれ添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。該反応混合物をプレパラティブHPLCにより精製して、純粋な(S)-9-(1-(1,3,4-チアジアゾール-2イルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-9H-キサンテン-3-イルベンジルカルバメート(1

50

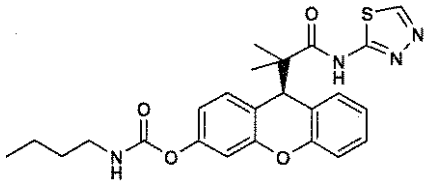
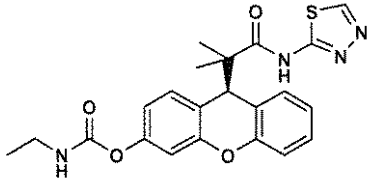
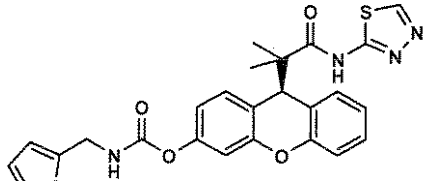
7 mg、収率62%)を得た:MS(E+)m/z: 501(M+H)⁺; LC保持時間: 3.54分。

【 0 4 2 7 】

(実施例370から372)

実施例369の表題の化合物の製造に関して上述された方法で、以下の実施例370から372を調製した。

【表 5 4 】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	m/z (M+H) ⁺
370		3.61	467
371		3.27	439
372		3.36	491

10

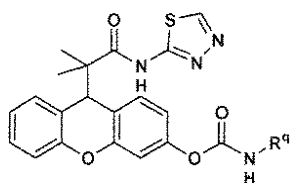
20

【 0 4 2 8 】

(実施例373から393)

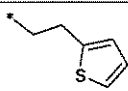
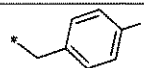
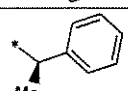
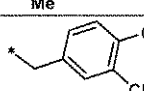
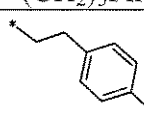
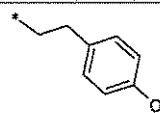
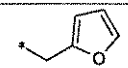
実施例370から372の表題の化合物の製造に関して上述された方法で、市販のアミンを用いることにより、以下の化合物373から393を実施例101のステップ2の生成物(101b)から調製した。

【化 2 5 8 】



30

【表 5 5】

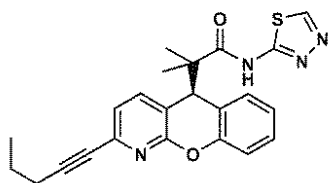
実施例 No.	R ^q	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
373	シクロヘキシル	2.69*	493
374	<i>n</i> -オクチル	3.31*	523
375	(CH ₂) ₂ Ph	2.61*	515
376		2.59*	521
377		2.55*	519
378		2.63*	515
379		2.87*	569
380	(CH ₂) ₃ Ph	2.74*	529
381		2.61*	533
382	<i>t</i> -Bu	2.57*	467
383	CH(CH ₃)Et	2.51*	467
384		2.57*	545
385	シクロヘキシル	3.90	493
386	Me	3.23	425
387	Et	3.26	439
388	<i>n</i> -Bu	3.61	467
389	CH ₂ Ph	3.60	501
390	(<i>p</i> -OMe)Ph	3.56	517
391	(<i>p</i> -OMe)PhCH ₂	2.54*	531
392	CH ₂ (シクロヘキシル)	2.92*	507
393		2.36*	491

* 分析 HPLC メソッド B

【 0 4 2 9 】

(実施例 394)

【 化 2 5 9 】



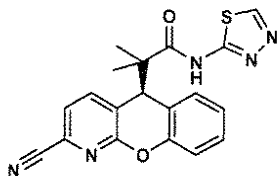
製造53aの表題の化合物(42 mg、0.11 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロリド(7.6 mg、0.011 mmol)およびヨウ化第一銅(2.1 mg、0.011 mmol)/ジイソプロピルアミン(0.39 mL)およびDMF(0.49 mL)の混合物に、窒素気流を30分間パージした

。次いで、1-ペンチン(0.012 mL、0.12 mmol)をシリンジにより滴下添加した。該混合物を、窒素下で攪拌しながら80℃で3時間20分加熱した後、プレパラティブHPLCにより精製して油状物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させてオフホワイトの固形物を得た(4.4 mg、10% Y)。MS(ES+)m/z: 420(M+H); LC保持時間: 3.63分。

【0430】

(実施例395)

【化260】



10

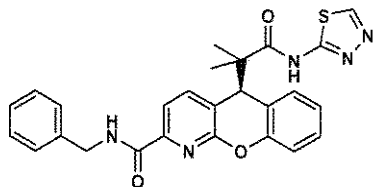
製造53aの生成物(50 mg、0.13 mmol)、Zn(CN)₂(31 mg、0.26 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30 mg、0.026 mmol)/DMF(1 mL)の混合物を、窒素ガス気流で10分間バブルした。該混合物を100℃で2.5時間加熱した後、シリンジチップフィルター(0.45ミクロン、PTFE)を通して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製して、残存トリフェニルホスフィンオキシドを有する物質を得た。半精製物質をさらにフラッシュカラムクロマトグラフィー(12 gシリカ、60%酢酸エチル/ヘキサン~70%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、表題の化合物(21 mg、Y = 43%)を白色粉末として得た。MS(ES+)m/z: 378(M+H); LC保持時間: 2.90分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.12 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 7.14 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.37 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H)

20

【0431】

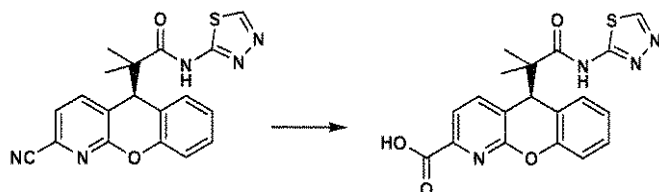
(実施例396)

【化261】



30

【化262】



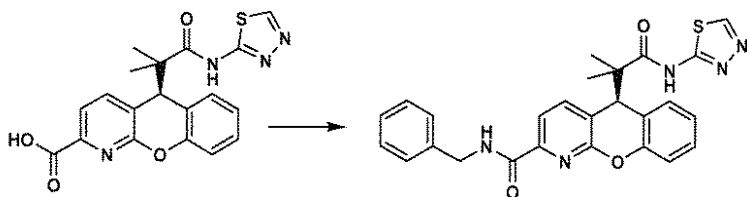
40

ステップ1

実施例395の表題の化合物(8 mg、0.021 mmol)/1,4-ジオキサン(0.20 mL)およびKOH水(4N、0.053 mL)懸濁液を、80℃で4.5時間加熱した。次いで、該反応混合物を酢酸エチルと1N HCl水間で分液処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し生成物(398a)を白色固形物として得た(7 mg、Y = 84%)。MS(ES+)m/z: 397(M+H); LC保持時間: 2.75分

50

。【 0 4 3 2 】
【 化 2 6 3 】



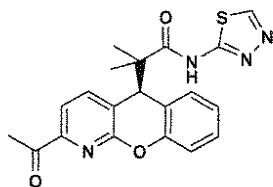
10

ステップ2

ステップ1の生成物(396a)(10 mg、0.025 mmol) / アセトニトリル(1 mL)溶液に、ベンジルアミン(2.70 mg、0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.013 mL、0.076 mmol)および1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩(7.25 mg、0.038 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.79 mg、0.038 mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で2時間、撹拌しながら加熱した後、プレパラティブHPLCにより精製して目的の生成物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて表題の化合物(12.25 mg、Y = 86%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 486(M+H); LC保持時間: 3.47分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.16 (d, J = 5.54 Hz, 6 H) 4.51 - 4.66 (m, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 7.11 - 7.34 (m, 8 H) 7.74 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 7.81 Hz, 1 H) 8.15 (t, J = 6.04 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H).

20

【 0 4 3 3 】
(実施例397)
【 化 2 6 4 】



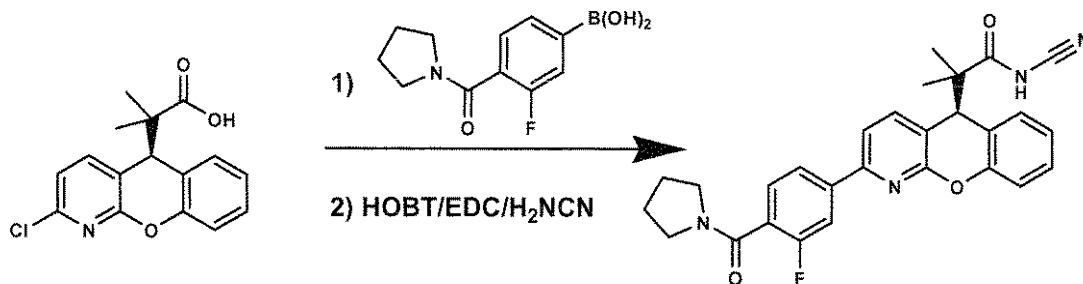
30

Jean-Yves Legros et al. Tetrahedron, 2001, 57, 2507を参照。製造53の第1ステップの生成物(53a)(30 mg、0.078 mmol) / トルエン(1 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(2.03 mg、0.008 mmol)およびPd(dba)₂(7.10 mg、0.008 mmol)を添加した。得られた混合物を、室温の、アルゴン(バブリング)下で15分間撹拌した。トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(28.0 mg、0.078 mmol)を添加して、得られた混合物を110℃で3時間撹拌した後、室温に冷却した。3滴の1M HClを添加し、室温で10分間撹拌を続けた。溶媒を減圧除去し、残留物をメタノールに懸濁させ、次いでシリンジチップフィルター(0.45ミクロン、PTFE)を通して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製して生成物を得、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて表題の化合物をTFA塩として得た(22 mg、Y = 72%)。MS(ES+)m/z: 395(M+H); LC保持時間: 4.60分。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.16 (s, 6 H) 2.67 (s, 3 H) 4.72 (s, 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 7.73 (s, 2 H) 8.82 (s, 1 H).

40

【 0 4 3 4 】
(実施例398)

【化 2 6 5】



10

ステップ1

製造30bの生成物(800 mg、2.6 mmol)、3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸(1.7 g、7.2 mmol)、2 M リン酸カリウム水溶液(9 mL、18 mmol)、およびDMF(24 mL)の混合物を窒素で5分間バブルした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(300 mg、0.26 mmol)を添加した。該混合物を窒素でさらに5分間バブルした。該反応混合物を、90 °C、窒素下で3時間撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を水(50 mL)と混合し、1:1酢酸エチル/ヘキサン混合物で(30 mL)洗浄した。該有機混合物を水(3 x 15 mL)で抽出した。水溶液を合わせて、活性炭で脱色し、6N HCl水溶液(4 mL)、次いで10 %クエン酸水溶液でpH = 6-7に中和した。酢酸エチル(15 mL)を添加し、該混合物を1時間撹拌した。形成された該固形物を濾過し、水(3 x 2 mL)および酢酸エチル(2 x 1 mL)で洗浄し、乾燥させて生成物を(1.1 g、Y = 88 %)白色固形物として得た。MS(E⁺)m/z: 461(M+H); LC保持時間: 3.41分。

20

【 0 4 3 5】

ステップ2

ステップ1の生成物(398a)(33 mg、0.072 mmol)、HOBt水和物(22 mg、0.14 mmol)、無水アセトニトリル(1 mL)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13 mL、0.72 mmol)の撹拌した混合物に、EDC(41 mg、0.22 mmol)を、室温、窒素下で添加した。該混合物を室温で終夜撹拌して濃縮した。残留物をジクロロメタン(1 mL)と水(2 mL)間で分液処理した。水層を分離し、塩化メチレン(2 x 1 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて乾燥させた(Na₂SO₄)。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(20=8#62;100%酢酸エチル/ヘキサン)により、HOBtエステルを得て、THF(2 mL)に溶解させた。得られた溶液および2 N NaOH水(0.11 mL、0.22 mmol)を、激しく撹拌したシアナミド(20 mg、0.48 mmol)/水(2.5 mL)溶液に、0 °Cで同時に滴下添加した。次いで、該反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、減圧濃縮してTHFを除去した。水性残留物をジエチルエーテル(3 mL)で洗浄し、6N HCl水(0.036 mL)で中和して、酢酸エチル(3 x 1 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の生成物(20 mg、Y = 47 %)をTFA塩として得た。MS(E⁺)m/z: 485(M+H); LC保持時間: 3.22分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.41 (td, J=7.70, 1.50 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.23 (td, J=7.37, 1.13 Hz, 1 H) 4.46 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 1.91 - 1.98 (m, 2 H) 1.06 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H)。

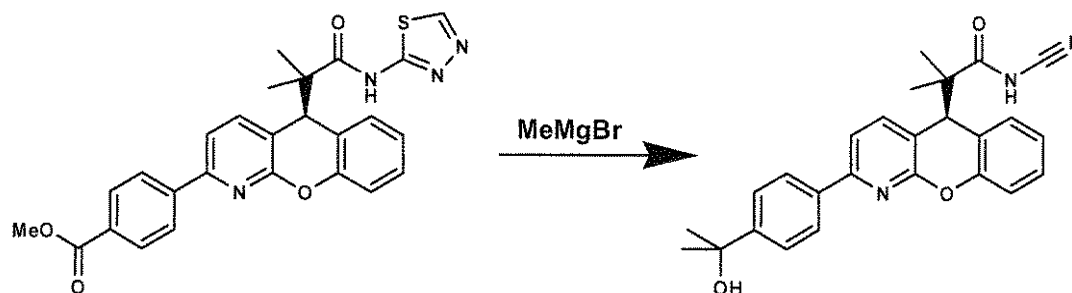
30

40

【 0 4 3 6】

(実施例399)

【化 2 6 6】



10

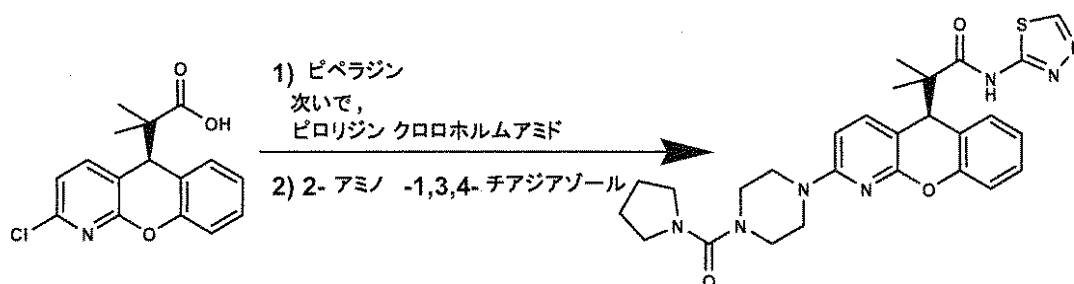
実施例192の表題の化合物(TFA塩、13 mg、0.022 mmol) / 無水THF(1 mL)の澄明な溶液に、メチルマグネシウムブロミド溶液(3 M / ジエチルエーテル、0.25 mL、0.75 mmol)を、-78℃、窒素下で滴下添加した。該混合物を同じ温度で20分間攪拌し、酢酸エチル(0.2 mL)を添加して、-78℃で反応をクエンチした。反応混合物を室温で10分間攪拌後、酢酸(0.06 mL)を添加した。減圧濃縮し、逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)により精製して、表題の化合物(TFA塩、4.5 mg、Y = 32%)を白色固形物として得た。MS(E⁺)m/z: 428(M+H); LC保持時間: 3.18分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.00 (dt, J=8.60, 2.00 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.62 (dt, J=8.60, 2.00 Hz, 2 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.22 (td, J=7.40, 1.20 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 1.58 (s, 6 H) 1.06 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H).

20

【 0 4 3 7】

(実施例400)

【化 2 6 7】



30

ステップ1

密閉チューブの中の製造30bの生成物(14 mg、0.046 mmol)およびピペラジン(140 mg、1.6 mmol)の混合物を、150℃、窒素下で30分間加熱した。次いで、160℃で、混合物に窒素気流を通すことにより、ほとんどのピペラジンを除去して固形物を得、それを無水ジクロロメタン(1 mL)に溶解した。1-ピロリジニカルボニルクロリド(0.1 mL、0.9 mmol)、続いてN、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL)を滴下添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、水酸化ナトリウム水溶液(1 M、1 mL)でクエンチし、減圧濃縮し、逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して生成物(TFA塩、20 mg、Y = 77%)を白色固形物として得た。MS(E⁺)m/z: 451(M+H); LC保持時間: 3.32分。

40

【 0 4 3 8】

ステップ2

ステップ1の生成物(400a)(20 mg、0.052 mmol)、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(18 mg、0.18 mmol)、HOBT水和物(14 mg、0.09 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.093 mL、0.53 mmol)、およびEDC(27 mg、0.14 mmol) / 無水アセトニトリル(1.0 mL)の混合物を80℃で3時間加熱した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、表題の生成物(TFA塩、12 mg、Y = 50%)を白色固形物として得た。MS(E⁺)m/z: 534(M+H); LC

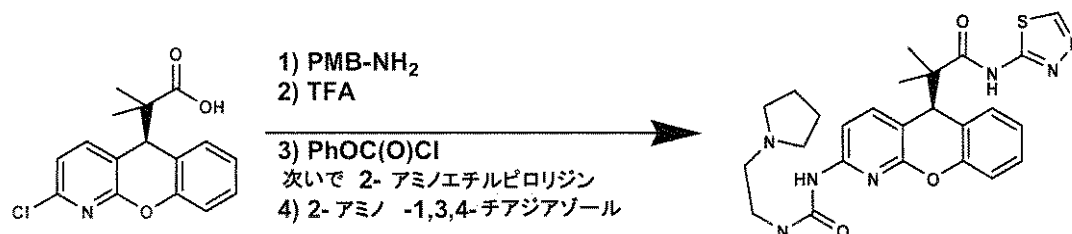
50

保持時間: 3.26分。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.38 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.18$, 1.13 Hz, 2 H) 7.04 (td, $J=7.50$, 1.30 Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 4.43 (s, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 4 H) 3.38 - 3.44 (m, 8 H) 1.85 - 1.90 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H).

【 0 4 3 9 】

(実施例401)

【 化 2 6 8 】



10

ステップ1

製造30bの生成物(50 mg、0.17 mmol)および(4-メトキシフェニル)メタンアミン(0.4 mL)の混合物を150 、窒素下で26時間撹拌した。該混合物を減圧濃縮し、プレパラティブHPLCにより精製した。生成物(60 mg、 $Y = 62\%$)を固形のTFA塩として得た。MS(E⁺) m/z : 405(M+H); LC保持時間: 3.34分。

20

[003350]

【 0 4 4 0 】

ステップ2

ステップ1の生成物(23 mg、0.044 mmol)、ジクロロメタン(0.5 mL)、およびTFA(0.5 mL)の混合物を室温で3時間撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(0.5 mL)および、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)と混合した。固形の炭酸カリウムを添加し、混合物を塩基性にした。該水溶液を分離し、10%クエン酸水溶液で中和し、酢酸エチル(3 x 0.5 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na_2SO_4)で濃縮し、油状物を得た。MS(E⁺) m/z : 285(M+H); LC保持時間: 2.21分。

30

【 0 4 4 1 】

ステップ3

上記のステップ2の生成物をピリジン(0.08 mL、1 mmol)および無水ジクロロメタン(0.5 mL)と混合した。フェニルクロロホルメート(0.03 mL、0.24 mmol)を0 、窒素下で添加した。該混合物を0 で40分間撹拌し、1-(2-アミノエチル)ピロリジン(0.15 mL、1.2 mmol)を添加した。該反応混合物を100 に加熱し(ジクロロメタンは加熱中に蒸発留去して取り除かれた)、100 で40分間撹拌した後、減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して固形物を得た(2TFA塩、17 mg、ステップ2と3合わせて $Y = 59\%$)。MS(E⁺) m/z : 425(M+H); LC保持時間: 2.29分。

40

【 0 4 4 2 】

ステップ4

ステップ3の生成物(16 mg、0.025 mmol)、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(15 mg、0.15 mmol)、HOBT水和物(13 mg、0.086 mmol)、ピリジン(0.12 mL、1.5 mmol)、およびEDC(24 mg、0.12 mmol) / アセトニトリル(1.0 mL)の混合物を80 で6時間加熱した。減圧濃縮し、逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して表題の生成物を得、凍結乾燥させて2TFA塩として白色固形物を得た(7 mg、 $Y = 37\%$)。MS(E⁺) m/z : 508(M+H); LC保持時間: 2.30分。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.54 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.11 (td, $J=7.40$, 1.40 Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 4.51 (s, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.74 (t, $J=5.54$ Hz

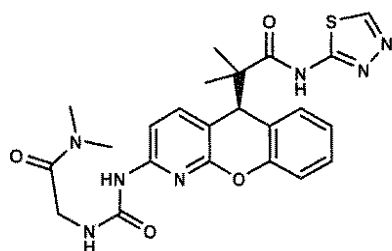
50

, 2 H) 3.44 (t, J=5.79 Hz, 2 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 2.18 (br. s., 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H) 1.07 - 1.12 (m, 3 H).

【0443】

(実施例402)

【化269】



10

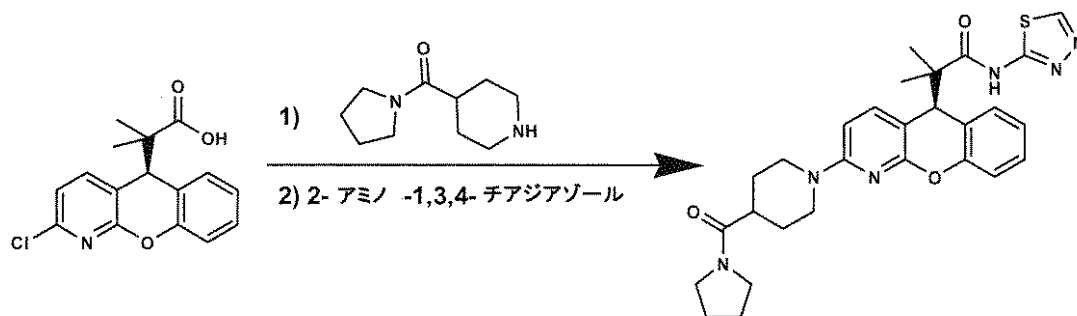
実施例401の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、表題の化合物を調製した。MS(E+)m/z: 496(M+H); LC保持時間: 2.76分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 2 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H).

【0444】

(実施例403)

【化270】

20



30

ステップ1

製造30bの生成物(14 mg、0.046 mmol)、ピペリジン-4-イル(ピロリジン-1-イル)メタノン(95 mg、0.521 mmol)、および無水DMA(0.1 mL)の混合物を、150℃、窒素下で3時間撹拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、生成物を(TFA塩、22 mg、Y = 85%)固形物として得た。MS(E+)m/z: 450(M+H); LC保持時間: 3.16分。

【0445】

ステップ2

該ステップは、実施例400、ステップ2の記載と同様の方法で達成され、表題の化合物を白色固形物の、TFA塩として得た。MS(ES+)m/z: 533 (M+H); LC保持時間: 3.15 分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.03 (td, J=7.40, 1.20 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 4.35 (d, J=13.35 Hz, 2 H) 3.62 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.41 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 2.93 (t, J=12.72 Hz, 2 H) 2.75 - 2.84 (m, 1 H) 1.96 - 2.04 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.66 - 1.84 (m, 4 H) 1.12 (br. s., 3 H) 1.11 (br. s., 3 H).

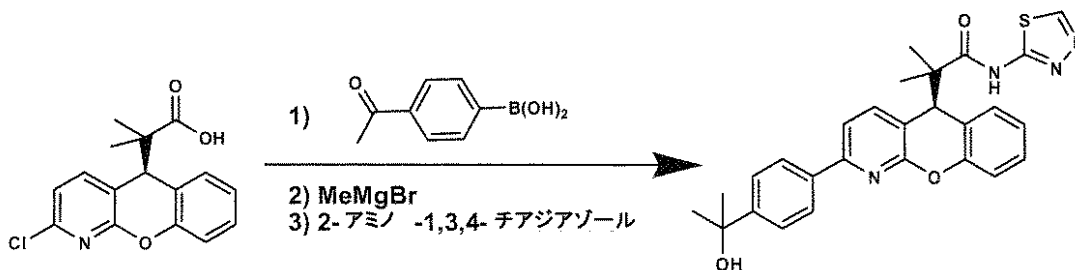
【0446】

(実施例404)

40

50

【化 2 7 1】



10

ステップ1

製造30bの生成物(45 mg、0.15 mmol)、4-アセチルフェニルボロン酸(73 mg、0.44 mmol)、2 Mリン酸カリウム水溶液(0.52 mL、1.0 mmol)、およびDMF(1 mL)の混合物を窒素で5分間バブルし、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(13 mg、0.011 mmol)を添加した。該混合物を窒素でさらに5分間バブルした。90℃、窒素下で1.5時間撹拌後、該混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)とジエチルエーテル(4 mL)間で分液処理した。該水相を分離し、pH = 6に酸性化して酢酸エチル(3 x 2 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)で減圧濃縮し、生成物混合体を液状物質として得た。

20

【0 4 4 7】

ステップ2

ステップ1の生成物混合体を無水THF(2 mL)に溶解し、-78℃、窒素下において、メチルマグネシウムプロリド溶液(3 M / ジエチルエーテル、0.49 mL、1.5 mmol)で処理した。該混合物を室温で30分間撹拌後、10%クエン酸水溶液を添加してpH = 6にした。該混合物を酢酸エチル(3 x 1 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)で減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、生成物(TFA塩、3.4 mg、ステップ1と2合わせてY = 44%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 404(M+H); LC保持時間: 3.33分。

30

【0 4 4 8】

ステップ3

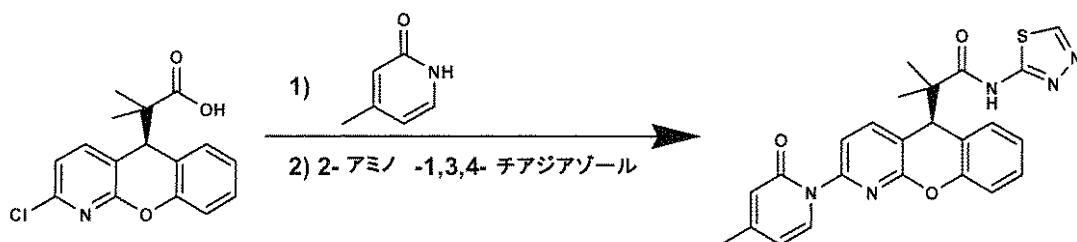
ステップ2の生成物(18 mg、0.045 mmol)、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(23 mg、0.22 mmol)、HOBt水和物(17 mg、0.11 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.12 mL、0.67 mmol)、およびEDC(34 mg、0.18 mmol) / 無水アセトニトリル(1.0 mL)の混合物を80℃で1時間、室温で終夜、撹拌した。該混合物を減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチル(2 mL)と混合し、水(1 mL)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 x 1 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。プレパラティブTLCを用いて精製して、生成物(12 mg、Y = 47%)を固形物として得た。MS(ES+)m/z: 487(M+H); LC保持時間: 3.34分。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.91 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.24 (d, J=7.30 Hz, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 1.62 (s, 6 H) 1.30 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)。

40

【0 4 4 9】

(実施例405)

【化 2 7 2】



ステップ1

10

製造30bの生成物(15 mg、0.049 mmol)、4-メチルピリジン-2(1H)-オン (11 mg、0.099 mmol)、ヨウ化銅(I)(4.7 mg、0.025 mmol)、および炭酸カリウム(20 mg、0.15 mmol)の混合物に、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(11 mg、0.077 mmol)/無水DMA(0.2 mL)溶液を、窒素下で添加した。該混合物を120℃で6時間、60℃で終夜、撹拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して中和し、生成物(7 mg、Y = 40%)を固形物として得た。MS(ES+)m/z: 377(M+H); LC保持時間: 2.94分。

【0 4 5 0】

ステップ2

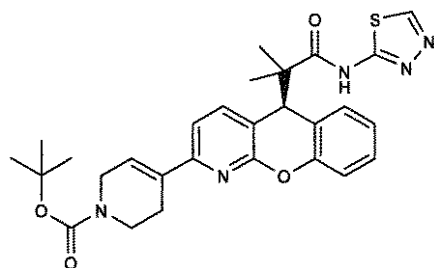
20

該ステップは、実施例400、ステップ2の記載と同様の方法で達成され、生成物を固形の、TFA塩として得た。MS(ES+)m/z: 460(M+H); LC保持時間: 2.88分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.85 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=7.05 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=7.68 Hz, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.11 (t, J=7.30 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.40 (d, J=7.05 Hz, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H)。

【0 4 5 1】

(実施例406)

【化 2 7 3】



30

実施例162の表題の化合物の製造に記載の方法で、市販の(N-テルト-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステルを用いて、表題の化合物を製造30S異性体(30b)から調製した。MS(ES+)m/z: 534(M+H); LC保持時間: 3.67分。

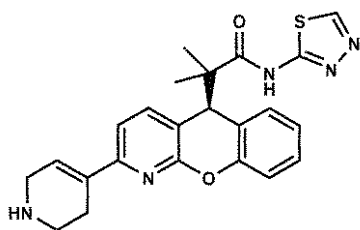
40

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 12.14 (br. s., 1 H) 8.93 (s, 1 H) 7.71 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 3 H) 7.12 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 4.89 (s, 1 H) 4.14 (br. s., 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 2 H) 2.63 (br. s., 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.28 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)。

【0 4 5 2】

(実施例407)

【化 2 7 4】



10

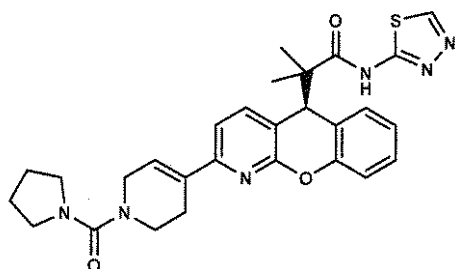
実施例406の表題の化合物(57 mg、0.11 mmol)をジクロロメタン(6 mL)およびTFA(3 mL)と混合した。該混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、表題の化合物(2 TFA塩、47 mg、Y = 67%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 434(M+H); LC保持時間: 2.19分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.10 (s, 1 H) 7.65 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.81 Hz, 2 H) 7.23 (t, J=7.93, 1.26 Hz, 2 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 6.69 - 6.74 (m, 1 H) 4.60 (s, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 3.47 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H)。

20

【 0 4 5 3】

(実施例408)

【化 2 7 5】



30

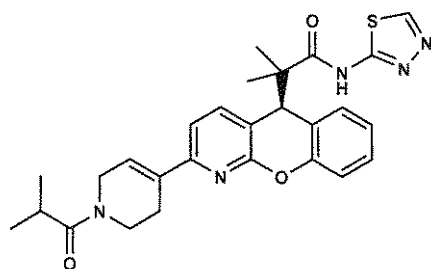
実施例407の表題の化合物(14 mg、0.021 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL) / 無水THF(1 mL)の攪拌溶液に、1-ピロリジンカルボニルクロリド(0.01 mL、0.09 mmol)を、窒素下で添加した。該混合物を室温で45分間攪拌した後、水(0.1 mL)およびメタノール(1 mL)を添加して反応をクエンチした。該混合物を減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、10 mg、Y = 73%)を固形物として得た。MS(ES+)m/z: 531(M+H); LC保持時間: 3.36分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.61 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 3 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 4.57 (s, 1 H) 4.01 - 4.05 (m, 2 H) 3.53 (t, J=5.54 Hz, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 4 H) 2.66 (br. s., 2 H) 1.85 - 1.91 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H)。

40

【 0 4 5 4】

(実施例409)

【化 2 7 6】



10

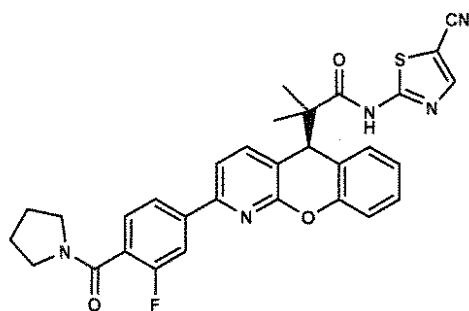
HOBT水和物(20 mg、0.13 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10 mL、0.57 mmol) / 無水アセトニトリル(1 mL)の攪拌溶液に、塩化イソブチリル(0.010 mL、0.095 mmol)を、窒素下で添加した。該混合物を室温で10分間攪拌した後、実施例10の表題の化合物(11 mg、0.017 mmol)を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌した後、水(0.1 mL)を添加して反応をクエンチした。該混合物を減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、7.6 mg、Y = 74%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 504(M+H); LC保持時間: 3.32分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.09 (s, 1 H) 7.61 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 2 H) 7.22 (dt, J=7.81, 2.27 Hz, 2 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 4.57 (s, 1 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 3.81 (t, J=5.67 Hz, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 1.11 - 1.16 (m, 12 H).

20

【 0 4 5 5】

(実施例410)

【化 2 7 7】



30

実施例398のステップ1の生成物(398a)(12 mg、0.026 mmol)をDMF(0.2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.050 mL、0.29 mmol)、HATU(30 mg、0.078 mmol)、および2-アミノ-5-シアノチアゾール(16 mg、0.13 mmol)と混合した。該反応混合物を80 °Cで6時間攪拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、5.7 mg、Y = 25%)を黄色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 568(M+H); LC保持時間: 3.66分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.15 (s, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 7.73 (d, J=7.77 Hz, 2 H) 7.53 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H).

40

【 0 4 5 6】

(実施例411から414)

実施例410の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、以下の実施例411から414を調製した。

50

【表 5 6】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
411		3.78	588
412		3.88	612
413		3.38	559
414		3.49	544

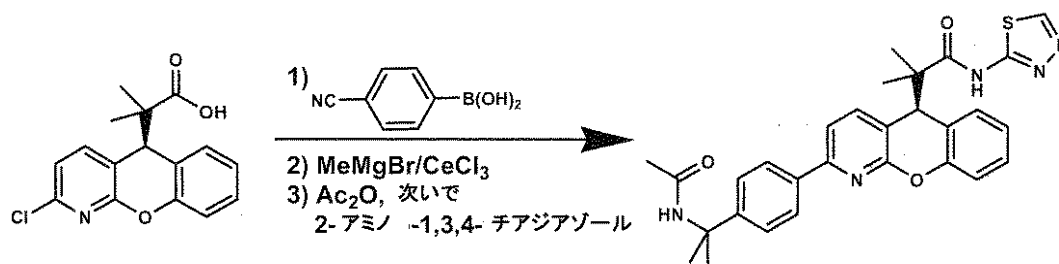
10

20

【 0 4 5 7 】

(実施例 415)

【 化 2 7 8 】



30

40

50

ステップ1

製造30bの生成物(183 mg、0.60 mmol)、4-シアノフェニルボロン酸(240 mg、1.6 mmol)、2 Mリン酸カリウム水溶液(2.1 mL、4.2 mmol)、およびDMF(6 mL)の混合物を、窒素で5分間バブルした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(70 mg、0.060 mmol)を添加した。窒素でさらに5分間バブルした後、該反応混合物を90℃、窒素下で4時間撹拌した。該混合物を減圧濃縮し、水(5 mL)と混合し、6N HCl水溶液で中和し、酢酸エチル(3 x 2 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、生成物(195 mg、Y = 87%)を固形物として得た。MS(ES⁺)m/z: 371(M+H); LC保持時間: 3.41分。

【 0 4 5 8 】

ステップ2

撹拌した塩化セリウム(III)(340 mg、1.4 mmol)/乾燥フラスコに、無水THF(6 mL)を窒素下で添加した。該混合物を室温で40分間撹拌した後、メチルリチウム(0.85 mL、1.4 mmol)を、-78℃、窒素下で滴下添加した。該混合物を-78℃で40分間撹拌した後、ステップ1の生成物(93 mg、0.25 mmol)を添加した。該反応混合物を、-78℃で40分間、室温で2

時間撹拌した後、水(3 mL)を添加した。該水層を10%クエン酸水でpH = 8に中和し、酢酸エチル(2 x 2 mL)で抽出し、次いで10%クエン酸水でpH = 6に中和し、酢酸エチル(2 x 2 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて乾燥させ (Na₂SO₄)で、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.2 mL)に溶解した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、生成物(TFA塩、18 mg、Y = 14%)を黄色固形物として得た。(ES+)m/z: 403(M+H); LC保持時間: 2.46分。

【0459】

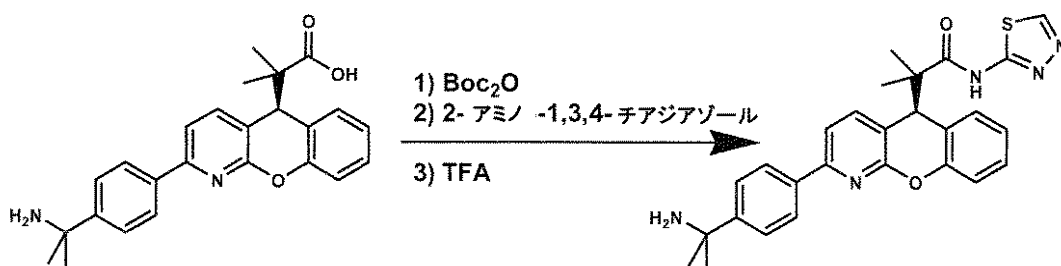
ステップ3

澄明な、ステップ2の生成物(8.0 mg、0.015 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10 mL、0.57 mmol) / 無水ジクロロメタン(1 mL)溶液に、無水酢酸(10 μL、0.11 mmol)を窒素下で添加した。該反応混合物を室温で1時間撹拌し、減圧濃縮した。残留物を無水MeCN(1 mL)、HOBT(40 mg、0.26 mmol)、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(60 mg、0.59 mmol)、EDC(100 mg、0.52 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20 mL、1.1 mmol)と混合した。80℃、窒素下で2時間撹拌した後、該混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)と混合して、ジクロロメタン(3 x 1 mL)で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせて乾燥させた(Na₂SO₄)。フラッシュクロマトグラフィー精製(0% to 10% 酢酸エチル / ヘキサン、次いで 0% to 10% MeOH / 酢酸エチル)により、粗精製物を得、それを逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、3 mg、Y = 30%)を得た。MS(ES+)m/z: 528(M+H); LC保持時間: 3.24分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.10 (s, 1 H) 7.94 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.36 (t, J=7.68 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.10 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 1.18 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H)

【0460】

(実施例416)

【化279】



ステップ1

実施例415のステップ2の生成物(415b)(12 mg、0.024 mmol)、ジオキサン(0.5 mL)、NaOH(0.097 mL、0.048 mmol)、およびアセトニトリル(2 mL)の撹拌溶液に、Boc₂O(8.4 μL、0.036 mmol)を添加した。該反応混合物を室温で4時間撹拌した。さらにBoc₂O(30 mg)を添加した後、該混合物を室温で2時間撹拌し、次いで減圧濃縮した。残留物を水(0.5 mL)と混合し、10%クエン酸水溶液でpH = 5に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して粗精製物を黄色液状物質として得た。

【0461】

ステップ2

該ステップは、実施例400、ステップ2の記載と同様の方法で、ステップ1の生成物(416a)を用いて達成された。

【0462】

ステップ3

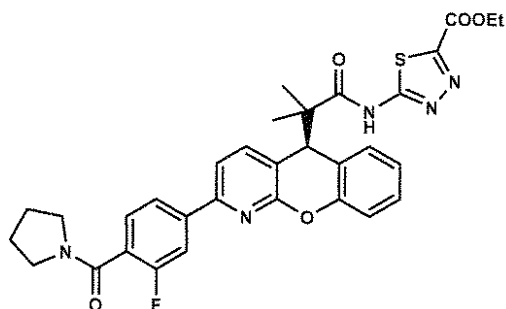
ステップ2の生成物を塩化メチレン(1 mL)およびTFA(0.5 mL)に溶解した。該混合物を室温で1時間撹拌した後、濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10 % MeOH: 90 % H₂O: 0.1 % TFA、溶媒B: 90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)を用いて精製し、表題の化合物(2TFA、7 mg、ステップ1、2および3合わせてY = 40%)を白色固形物として得た。MS(ES⁻)m/z: 484(M-H); LC保持時間: 2.66分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.11 (s, 1 H) 8.12 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 3 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 7.13 (td, J=7.43, 1.26 Hz, 1 H) 4.64 (s, 1 H) 1.78 (s, 6 H) 1.20 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)。

【 0 4 6 3 】

10

(実施例417)

【 化 2 8 0 】



20

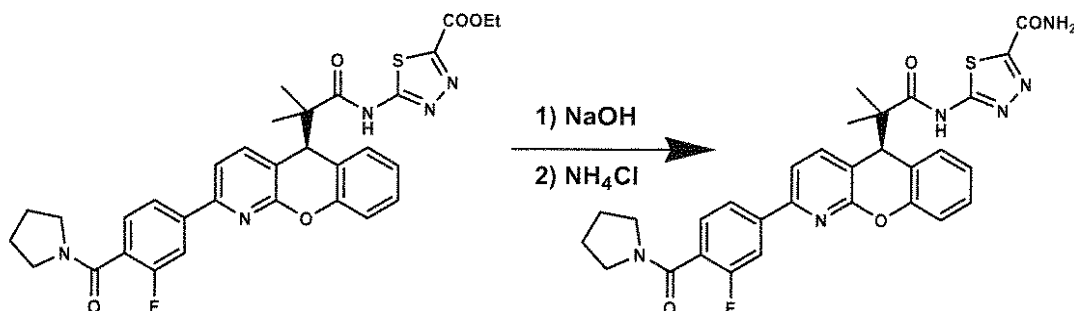
実施例398のステップ1の生成物(400mg、0.87 mmol)、5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(400mg、2.3 mmol)、HOBT水和物(140mg、0.91 mmol)、および無水MeCN(10 mL)の撹拌混合物に、EDC(340mg、1.8 mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.2 mL、1.1 mmol)を、室温、窒素下で添加した。80 °Cで4.5時間撹拌後、該反応混合物を濃縮し、水(15 mL)および酢酸エチル(15 mL)と混合した。水層を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(20-100 % 酢酸エチル / ヘキサン)により精製して、表題の生成物(410 mg、Y = 77%)を黄色固形物として得た。MS(ES⁺)m/z: 616(M+H); LC保持時間: 3.70分。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.16 (br. s., 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 7.53 (t, J=8.31 Hz, 2 H) 7.31 - 7.34 (m, 2 H) 7.22 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 7.05 (ddd, J=7.87, 5.10, 3.15 Hz, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.56 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.36 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.87 - 2.06 (m, 4 H) 1.48 (t, J=7.18 Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)。

30

【 0 4 6 4 】

(実施例418)

【 化 2 8 1 】



40

50

ステップ1

撈拌した実施例417の表題の化合物(183 mg、0.30 mmol) / MeOH(1.5 mL) 溶液に、1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL、1.0 mmol)を添加した。該反応混合物を室温で1.5時間撈拌した後、減圧下で濃縮してメタノールを除去し、凍結乾燥させて水を除去し、黄色固形物を得た(207 mg)。

【 0 4 6 5 】

ステップ2

乾燥フラスコに、ステップ1の生成物(21 mg、0.029 mmol)、塩化アンモニウム(18 mg、0.34 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(50 μ L、0.29 mmol)、および無水DMF(0.3 mL)を、室温、窒素下で添加した。該混合物を室温で2分間撈拌した後、PyBOP(20 mg、0.038 mmol)を添加した。該混合物を室温に1時間おいた。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、表題の生成物(TFA塩、16 mg、Y = 79 %)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 587(M+H); LC保持時間: 3.34分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 7.52 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.20 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H)。

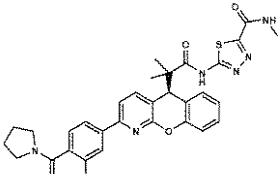
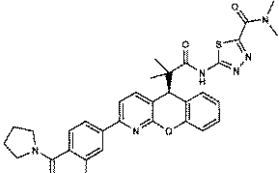
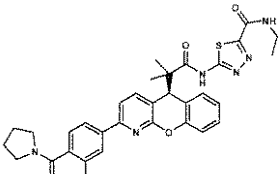
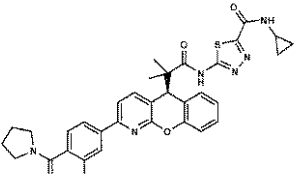
10

【 0 4 6 6 】

(実施例419から422)

20

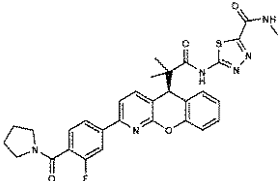
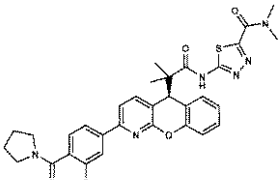
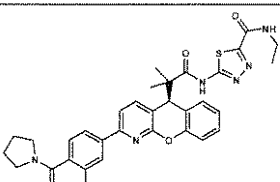
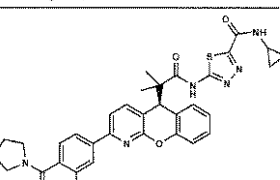
以下の実施例419から422は、実施例418の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、対応するアミン化合物から調製できる。

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
419		3.41	601
420		3.44	615
421		3.49	615
422		3.52	627

30

40

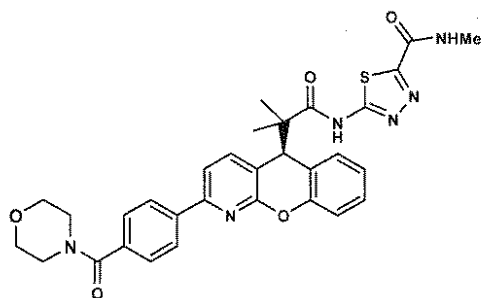
【表 5 7】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
419		3.41	601
420		3.44	615
421		3.49	615
422		3.52	627

【 0 4 6 7 】

(実 施 例 422a)

【 化 2 8 2 】



実施例419から422の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、実施例398の第1ステップにおいて3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸の代わりに市販の ボロン酸(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸)で置き換えることにより、表題の化合物を調製した。MS(ES⁺)m/z: 599(M+H); LC保持時間: 3.15分。

【 0 4 6 8 】

(実 施 例 422b)

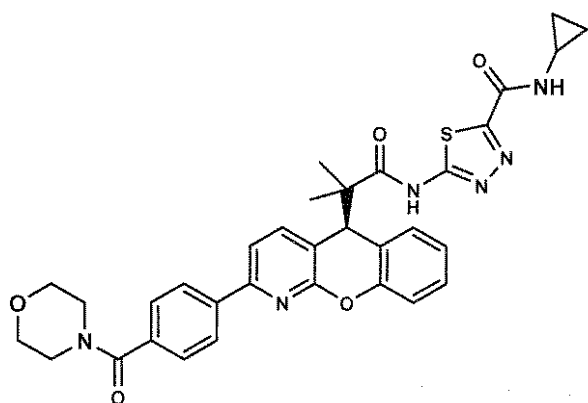
10

20

30

40

【化 2 8 3】



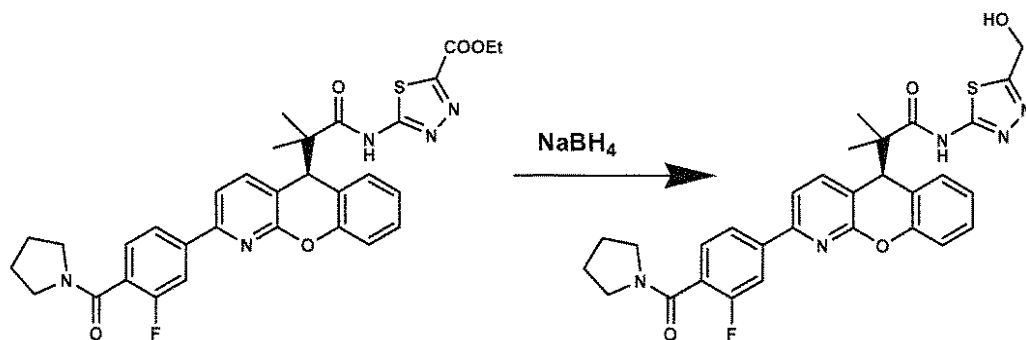
10

実施例422aの表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、表題の化合物を調製した。MS(ES+)m/z: 625(M+H); LC保持時間: 3.28分。

【 0 4 6 9】

(実施例423)

【化 2 8 4】



20

撈拌した実施例417の表題の化合物(17 mg、0.028 mmol) / THF(0.5 mL)およびエタノール(0.5 mL)溶液に、NaBH₄(17mg、0.45 mmol)を少しずつ添加した。該混合物を室温で1時間撈拌した後、アセトン(1 mL)を添加して反応をクエンチした。該混合物を減圧濃縮した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、表題の化合物(TFA塩、12 mg、Y = 63%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 574(M+H); LC保持時間: 3.28分。

30

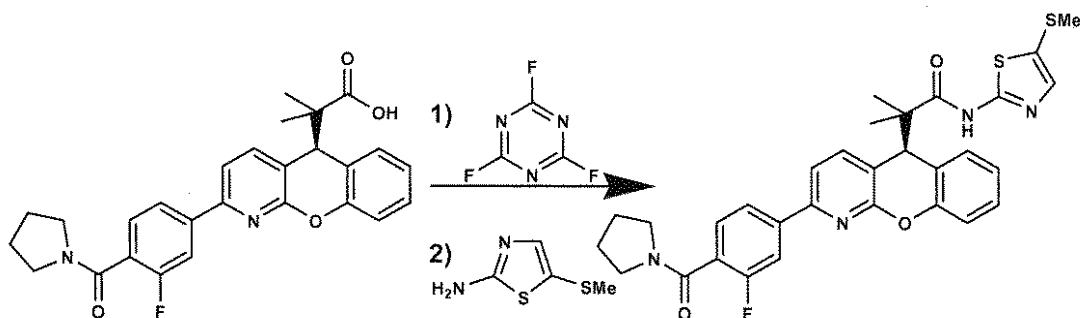
¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.90 - 7.98 (m, 2 H) 7.69 - 7.77 (m, 2 H) 7.53 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (td, J=7.43, 1.26 Hz, 1 H) 4.92 (s, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H).

【 0 4 7 0】

40

(実施例424)

【化 2 8 5】



10

ステップ1

実施例398のステップ1の生成物(170 mg、0.37 mmol)およびピリジン(0.060 mL、0.74 mmol) / 無水ジクロロメタン(2 mL)溶液に、2,4,6-トリフルオロ-1,3,5-トリアジン(0.062 mL、0.74 mmol)を、0℃で室温下で滴下添加した。0℃で30分間攪拌し、室温で1.5時間攪拌した後、該混合物を水(2 mL)に0℃で注ぎ入れた。水層を分離して塩化メチレン(3 x 1 mL)で抽出した。塩化メチレン溶液を合わせて乾燥させた(Na_2SO_4)。フラッシュクロマトグラフィー精製(20% → 100% 酢酸エチル / ヘキサン)により、生成物(153 mg、Y = 90%)を白色固形物として得た。MS(ES+)m/z: 463(M+H); LC保持時間: 3.56分。

20

【0 4 7 1】

ステップ2

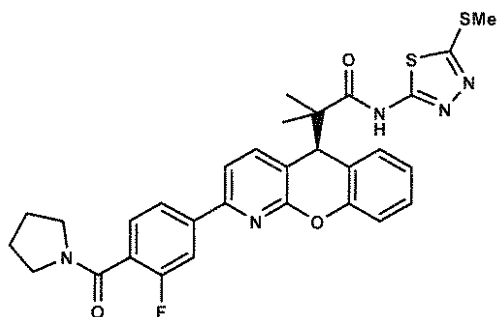
ステップ1の生成物(30 mg、0.065 mmol)、5-(メチルチオ)チアゾール-2-アミン(19 mg、0.13 mmol)、ピリジン(50 μL 、0.60 mmol)、および無水アセトニトリル(1 mL)の混合物を室温、窒素下で60時間攪拌した。EDC(15 mg)を添加した。該混合物を80℃で4時間、90℃で2時間攪拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の生成物(32 mg、収率Y = 83%)を黄色がかった固形物として得た。MS(ES+)m/z: 589(M+H); LC保持時間: 3.82分。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.88 - 7.95 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.36 (td, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.12 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.62 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.38 (t, J=6.67 Hz, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H)。

30

【0 4 7 2】

(実施例425)

【化 2 8 6】



40

表題の化合物を、実施例424の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、5-(メチルチオ)チアジアゾール-2-アミンから調製した。MS(ES+)m/z: 590(M+H); LC保持時間: 3.71分。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 7.75 (d, J=8.0 Hz,

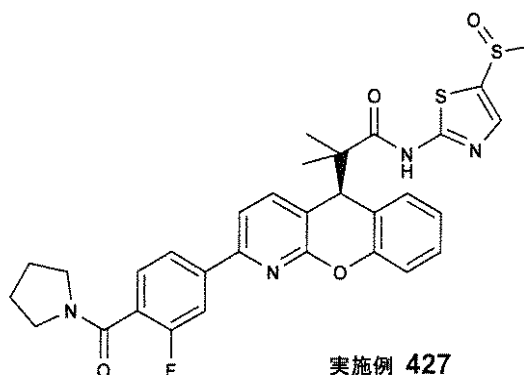
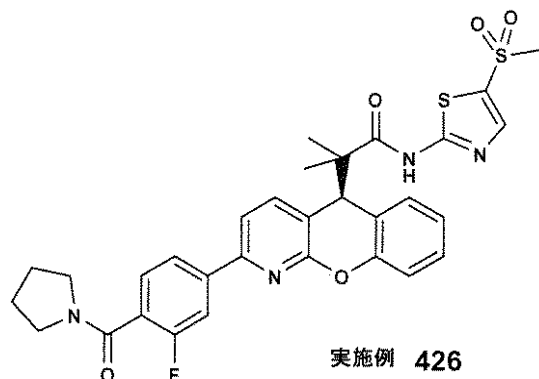
50

1 H) 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.55 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.14 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.67 Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H) 1.17 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H).

【 0 4 7 3 】

(実施例426および427)

【 化 2 8 7 】



10

澄明な、実施例424の表題の化合物(22 mg、0.038 mmol)およびTFA(15 μ L、0.20 mmol) / ジクロロメタン(1 mL)溶液に、mCPBA(57-86%、14 mg)を、0 で添加した。該反応混合物を同じ温度で1.5時間、室温で1時間撹拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 mL)を添加した。該水溶液をジクロロメタン(2 x 1 mL)で抽出した。ジクロロメタン溶液を合わせて乾燥させた(Na_2SO_4)。フラッシュクロマトグラフィー精製(50=100%酢酸エチル / ヘキサン; 次いで0-20%メタノール / 酢酸エチル)によりスルホキシド(5 mg)およびスルホン(24 mg)を得た。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)を用いて、それぞれを別々に精製し、実施例427の表題の化合物(TFA塩、3 mg、Y = 11%)を白色固形物として得た。(MS(ES+)m/z: 605(M+H); LC保持時間: 3.27分, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.91 - 7.98 (m, 3 H) 7.70 - 7.78 (m, 2 H) 7.53 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (td, J=7.50, 1.20 Hz, 1 H) 4.64 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.18 (d, J=3.53 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=3.78 Hz, 3 H))および、実施例426の表題の化合物(TFA塩、19 mg、Y = 69%)を白色固形物として得た。(MS(ES+)m/z: 621 (M+H); LC保持時間: 3.36 分、 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.06 (s, 1 H) 7.89 - 7.96 (m, 2 H) 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.37 (td, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H)).

20

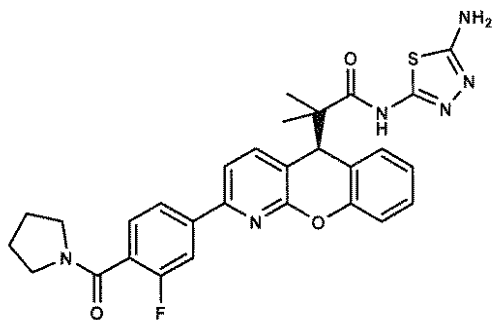
30

【 0 4 7 4 】

(実施例428)

40

【化 2 8 8】



10

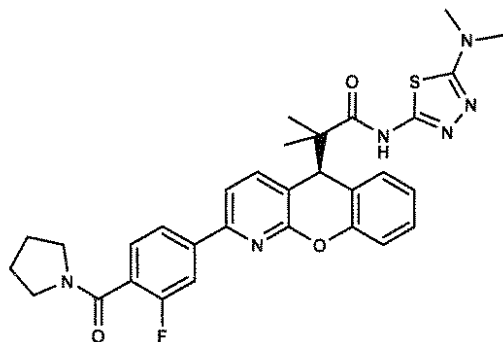
実施例398のステップ1の生成物(15 mg、0.032 mmol)、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジアミン(20 mg、0.17 mmol)、および無水DMF(0.2 mL)の混合物を、超音波処理し、室温で終夜、窒素下で撹拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製して、表題の化合物(TFA塩、20 mg、収率90%)を白色固形物として得た。MS(E+)m/z: 559 (M+H); LC保持時間: 3.02 分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.97 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=11.21, 1.38 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=7.55 Hz, 1 H) 7.39 (td, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 2 H) 7.17 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H).

20

【 0 4 7 5】

(実施例429)

【化 2 8 9】



30

5-プロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(90 mg、0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(410 mg、5.0 mmol)、2-プロパノール(0.6 mL)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.90 mL、5.0 mmol)の混合物を、CEMマイクロ波反応装置において150 °Cで1時間、窒素下で、撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(6 mL)を慎重に添加し、該混合物を酢酸エチル(4 x 2 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して粗精製物(16 mg、N₂,N₂-ジメチル-1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジアミン)を得、それを無水アセトニトリル(1 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL、0.57 mmol)、および実施例426のステップ1の生成物(15 mg、0.032 mmol)と混合した。該混合物を、室温、窒素下で終夜撹拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、4 mg、Y = 18%)を白色固形物として得た。MS(E+)m/z: 587 (M+H); LC保持時間: 3.32分。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.91 - 7.99 (m, 2 H) 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=7.55 Hz, 1 H) 7.39 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 2 H) 7.16 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 4.56 (s

40

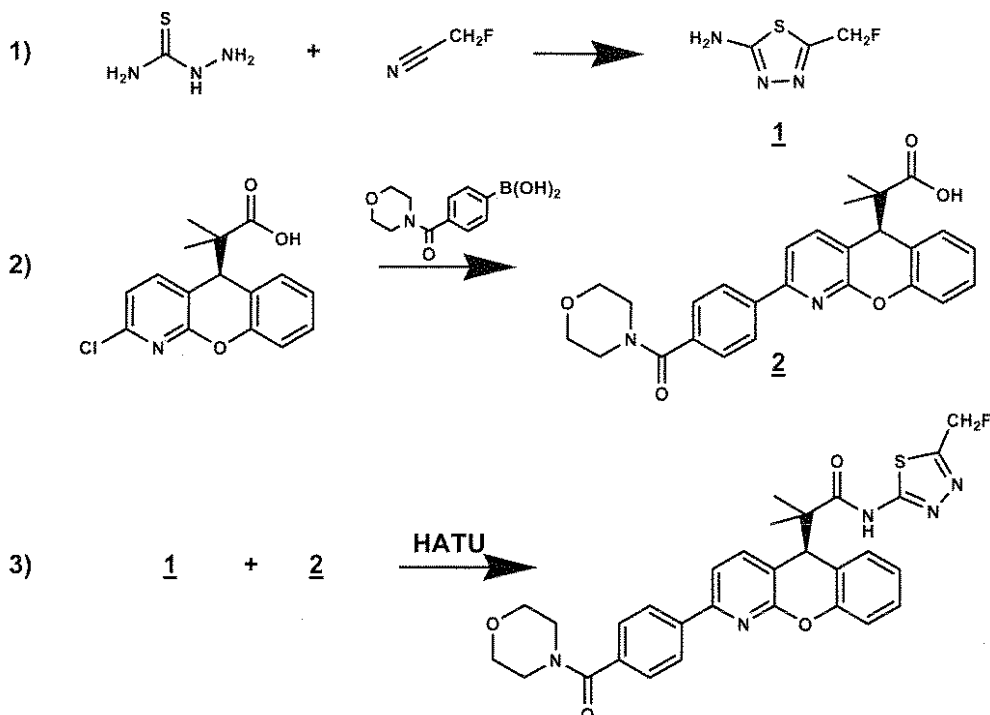
50

, 1 H) 3.63 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.67 Hz, 2 H) 3.26 (s, 6 H) 1.91 - 2.07 (m, 4 H) 1.16 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H).

【0476】

(実施例430)

【化290】



10

20

ステップ1

ヒドラジンカルボチオアミド(550 mg、6.0 mmol)、2-フルオロアセトニトリル (0.34 mL、6.0 mmol)、およびTFA(3 mL)の混合物を、60 で4時間撹拌した。該混合物を減圧濃縮した。残留物を水(15 mL)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20 mL) および飽和リン酸カリウム水溶液で塩基性化し、酢酸エチル(10 mL)と混合した。該固形物を濾過し水および酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて白色固形物を得た(100 mg)。該濾過物を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。全ての有機溶液を合わせて、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた固形残留物を酢酸エチルでトリチュレートして白色固形物(210 mg)を得た。固形物は両方とも、目的とする5-(フルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(310 mg、39% 収率)であった。MS(E⁺)m/z: 134(M+H); LC保持時間: 0.28分。

30

【0477】

ステップ2

該ステップは、実施例398のステップ1の記載と同様の方法で達成され、生成物を白色固形物として得た。MS(ES⁺)m/z: 459(M+H); LC保持時間: 3.10分。

【0478】

ステップ3

ステップ2の生成物(20 mg、0.044 mmol)、ステップ1の生成物(17 mg、0.13 mmol)、DMA P(11 mg、0.087 mmol)、HATU(33 mg、0.087 mmol)およびDMF(0.3 mL)の混合物を、80 、窒素下で2時間撹拌した。さらにステップ1の生成物(10 mg)を添加した後、該混合物を80 でさらに1時間撹拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA、溶媒B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)を用いて精製し、表題の化合物(TFA塩、20 mg、Y = 67%)を白色固形物として得た。MS(E⁺)m/z: 574(M+H); LC保持時間: 3.25分。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.13 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.37 (td, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.12 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H) 5.74 (d, J=

40

50

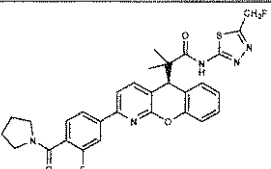
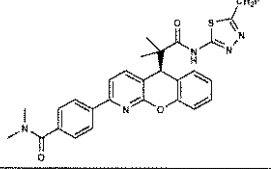
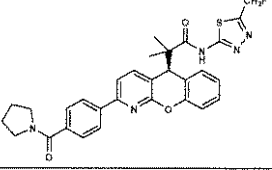
47.0 Hz, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.45 - 3.84 (m, 8 H) 1.19 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H).

【 0 4 7 9 】

(実施例431から433)

以下の実施例431から433を、実施例430の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、対応する市販のボロン酸から調製した。

【 表 5 8 】

実施例 No.	構造	保持時間 (分)	M/z (MH) ⁺
431		3.52	576
432		3.32	532
433		3.46	558

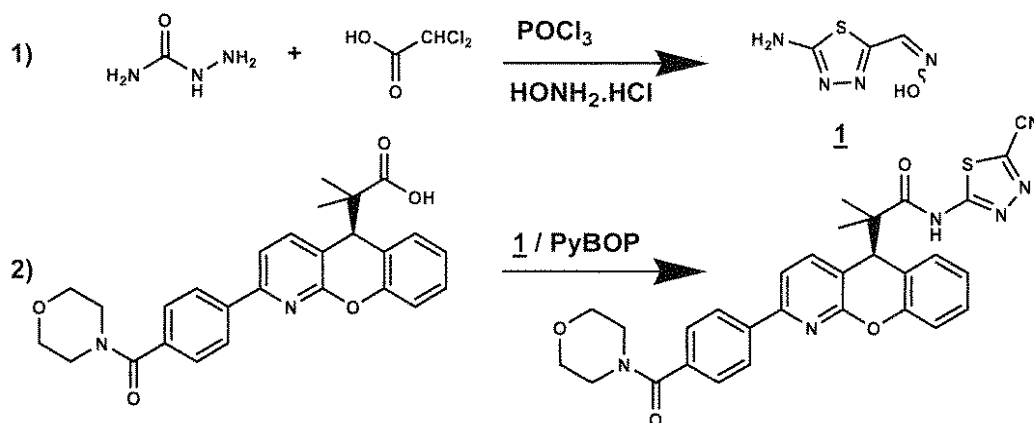
10

20

【 0 4 8 0 】

(実施例434)

【 化 2 9 1 】



30

40

ステップ1

該ステップは、文献の方法(Remers, W.; et al US 3790590)に従って達成された。 MS(E⁺)m/z: 145(M+H); LC保持時間: 0.30分。

【 0 4 8 1 】

ステップ2

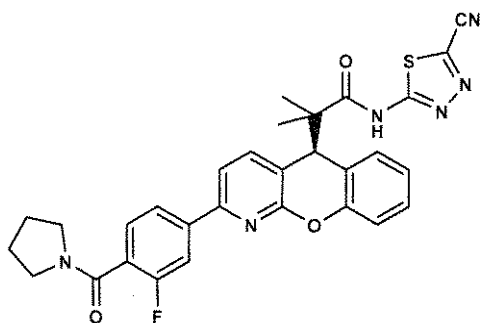
実施例430のステップ2の生成物(20mg、0.044 mmol)、ステップ1の生成物(8.80 mg、0.061 mmol)、PyBOP(68 mg、0.13 mmol)、および無水MeCN(0.5 mL)の攪拌混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.053 mL、0.31 mmol)を、室温、窒素下で添加した。該混合物を室温で1時間、80 °Cで2時間攪拌した。さらにステップ1の生成物(5 mg)を添加した後、該混合物を80 °Cでさらに1時間攪拌した。逆相HPLC(YMC S5 20 x 100 mm、10分ラン、溶媒A:

50

MS(E+)m/z: 567(M+H); LC保持時間: 3.35分。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.13 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.38 (td, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.06, 1.01 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=7.68, 1.38 Hz, 1 H) 7.13 (td, J=7.5, 1.2 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.46 - 3.84 (m, 8 H) 1.20 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H).

(实施例435)

【化 2 9 2】



10

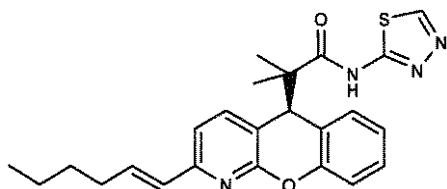
20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.89 - 7.99 (m, 2 H) 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=6.92 Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 1.89 - 2.08 (m, 4 H) 1.20 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H).

30

(实施例436)

【化 2 9 3】



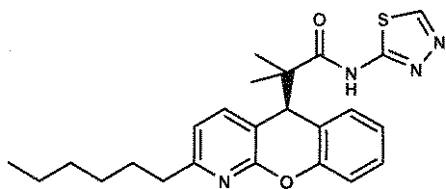
40

製造53のステップ1の生成物(53a)(100 mg、0.26 mmol)、トランス-1-ヘキセン-1-イル
 ボロン酸(66 mg、0.52 mmol)および(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10 mg、0.0
 09 mmol) / DMF(1.5 mL) およびリン酸カリウム水(2.0M、0.3 mL)の混合物を、窒素ガス気
 流で10分間バブルした。該混合物を100 で2.5時間加熱し、次いでプレパラティブHPLCで
 精製して、表題の化合物を淡黄色のTFA塩として得た(24 mg、Y = 17%)。MS(ES+)m/z: 43
 5(M+H); LC保持時間: 3.95分。

【 0 4 8 4 】

(实施例437)

【化 2 9 4】



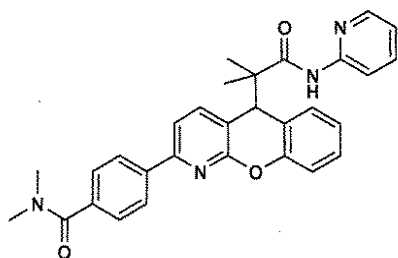
実施例436の表題の化合物(10 mg、0.023 mmol) / メタノール (2 mL) 溶液に、パラジウム炭素(10% w/w、10 mg)を添加した。該混合物を排気し、次いで水素雰囲気下において、室温で終夜撹拌した。その後、該混合物を濾過し(シリンジ-チップ0.45ミクロンPTFEフィルター)、逆相プレパラティブHPLCで精製して表題の化合物(6.1 mg、Y = 48%)を白色粉末の、TFA塩として得た。MS(ES+)m/z: 437(M+H); LC保持時間: 3.94分。

10

【 0 4 8 5】

(実施例438)

【化 2 9 5】



20

ステップ1

塩化オキサリ(0.7 mL、3 eq)の1 M CH₂Cl₂溶液を、製造101(200 mg、0.24 mmol)からの酸および微量のDMF / CH₂Cl₂(20 mL)の懸濁液に、室温で添加した。20分後、該混合物を濃縮して目的の酸塩化物をオフホワイト固形物として得た。

30

【 0 4 8 6】

ステップ2

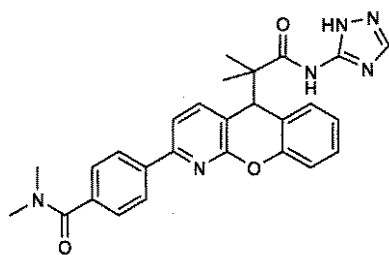
前のステップからの酸塩化物(40 mg、0.092 mmol)のCH₂Cl₂(1.4 mL)溶液に、2-アミノピリジン(25 mg、2.9 eq)を室温で添加した。1時間後、該混合物を濃縮してプレパラティブ逆相HPLC(島津10A液体クロマトグラフおよびWaters Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを用いた)で精製して、実施例501を白色固形物として得た(28.8 mg、43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.14 (s, 1 H)、8.75 (d, J = 8.81 Hz, 1 H)、8.18 - 8.37 (m, 2 H)、8.08 (d, J = 8.31 Hz, 2 H)、7.83 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)、7.55 (dd, J = 13.22, 8.18 Hz, 3 H)、7.44 (t, J = 6.17 Hz, 1 H)、7.28 - 7.38 (m, 2 H)、7.22 (d, J = 7.30 Hz, 1 H)、7.03 - 7.14 (m, 1 H)、4.77 (s, 1 H)、3.18 (s, 3 H)、3.04 (s, 3 H)、1.22 (s, 3 H)、1.14 (s, 3 H); MS(ES+)m/z: 493(M+H); LC保持時間: 3.69分(分析HPLCメソッドD)。

40

【 0 4 8 7】

(実施例439)

【化 2 9 6】



10

ステップ1

2-メチル-2-チオイソウレアサルフェート(68.9 mg、0.366 mmol)および1 N NaOH(405 μ L、0.405 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液に、0 で、実施例501のステップ1からの酸塩化物(63.7 mg、0.135 mmol) / CH_2Cl_2 (2 mL)溶液を添加した。0 で1時間後、該二相の混合物を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 mL)で抽出した。 CH_2Cl_2 相を合わせて濃縮し、目的の生成物を薄茶色の固形物として得た。MS(ES+)m/z: 489(M+H); LC保持時間: 3.34分(分析HPLC メソッドD)。

【 0 4 8 8 】

ステップ2

前のステップからの粗精製物、ホルモヒドラジド(14 mg、0.233 mmol)および(S)-カンファースルホン酸(56 mg、0.241 mmol)のピリジン(1.5 mL)溶液を、密閉チューブにおいて100 で加熱した。100 で3時間後、該混合物をプレパラティブ逆相HPLC(島津10A液体クロマトグラフおよびWaters Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを用いた)で精製して、表題の化合物を白色固形物として得た(13 mg、2ステップ合わせて収率15%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.16 (d, J = 8.56 Hz, 2 H)、7.87 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)、7.74 (d, J = 8.06 Hz, 1 H)、7.52 (d, J = 8.31 Hz, 2 H)、7.33 - 7.42 (m, 2 H)、7.23 - 7.33 (m, 2 H)、7.12 - 7.21 (m, 1 H)、4.82 (s, 1 H)、3.01 (s, 3 H)、2.95 (s, 3 H)、1.02 (s, 3 H)、0.98 (s, 3 H); MS(ES+)m/z: 483(M+H); LC保持時間: 3.55分(分析HPLCメソッドD)。

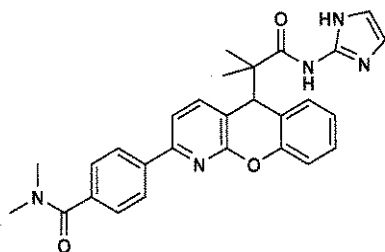
20

【 0 4 8 9 】

(実施例440)

【化 2 9 7】

30



40

製造101からの生成物(35.8 mg、0.086 mmol)、1-トリチル-2-アミノイミダゾール (66.2 mg、2.4 eq、公知の方法J. Med. Chem. 2000, 43, 27-40に従って調製)、HOBt(30.5 mg、2.6 eq)、EDC(52.5 mg、3.2 eq)およびDIPEA(75 μ L、5 eq)のアセトニトリル(2 mL)溶液を、60 で16時間加熱した。該粗混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (0.5 mL)に溶解させ、TFA(0.5 mL)で20分間処理して濃縮した。プレパラティブ逆相HPLC(島津10A液体クロマトグラフおよびWaters Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを用いた)で精製して、実施例503を白色固形物として得た(15.5 mg、37%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 14.11 (s, 1 H)、8.08 (d, J = 8.56 Hz, 2 H)、7.77 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)、7.55 (dd, J = 16.37, 8.06 Hz, 3 H)、7.28 - 7.38 (m, 2 H)、7.15 - 7.22 (m, 1 H)、7.05 - 7.14 (m, 1 H)、6.99 (

50

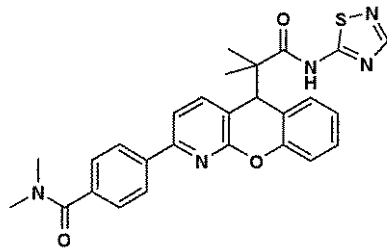
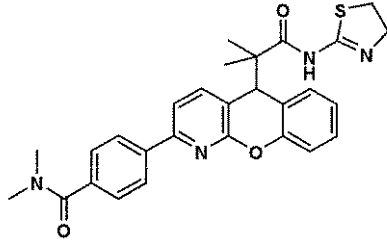
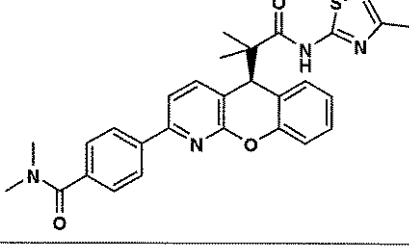
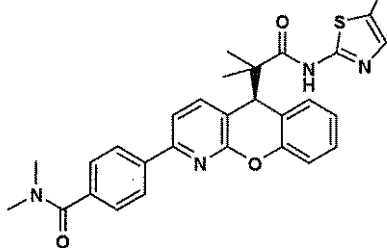
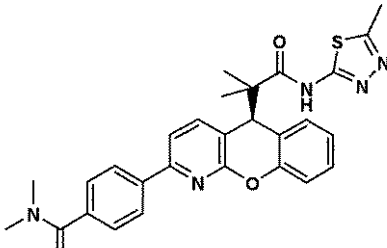
s, 2 H)、4.66 (s, 1 H)、3.16 (s, 3 H)、3.03 (s, 3 H)、1.21 (s, 3 H)、1.14 (s, 3 H); MS(E+)m/z: 482(M+H); LC保持時間: 3.09分(分析HPLCメソッドD)。

【0490】

(実施例441から449)

実施例440の製造に類似した方法に従って、(市販の)適当なアミンと製造57または65からの酸との結合により、以下の実施例を調製した。

【表59】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
441		3.97	500
442		3.29	501
443		4.10	513
444		4.12	513
445		3.90	514

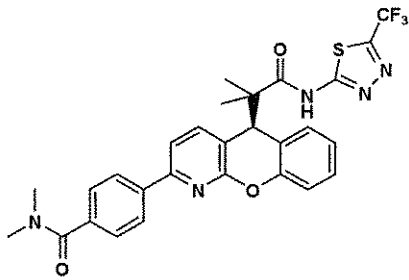
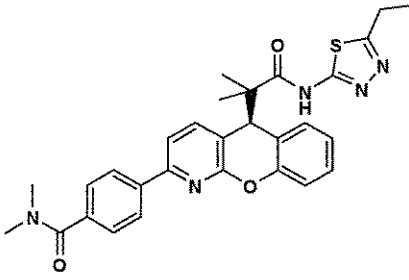
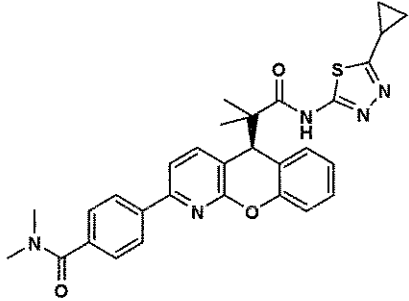
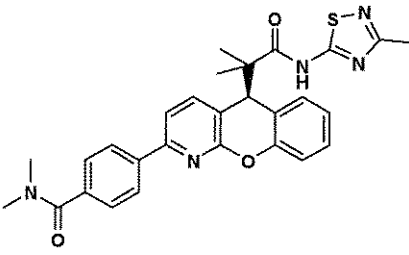
10

20

30

40

【表 6 0】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
446		4.40	568
447		4.06	528
448		4.12	540
449		4.02	514

10

20

30

40

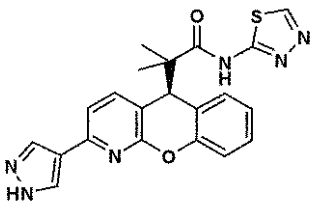
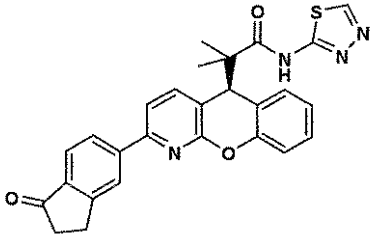
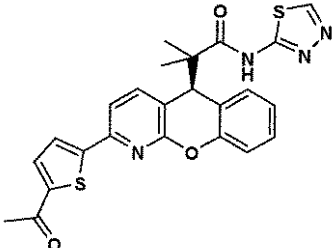
* 分析 HPLC メソッド D.

【 0 4 9 1 】

(実施例 450 から 452)

以下の実施例 450 から 452 を、実施例 168 から 236 の表題の化合物の製造に関する記載と同様の方法で、市販のボロン酸および製造 53a の生成物を用いて調製した。実施例 451 については、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2003 , 13 , 4143-4145 を参照。

【表 6 1】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
450		3.52	419
451		4.01	483
452		3.96	477

10

20

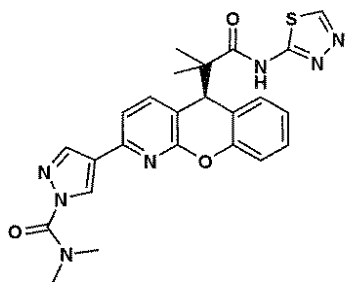
* 分析 HPLC メソッド D.

【 0 4 9 2 】

(実施例 453)

【 化 2 9 8 】

30



実施例450(8.1 mg、0.019 mmol)およびジメチルカルバモイルクロリド(14 mg、6.7 eq)のTHF(1.5 mL)溶液に、DBU(20.2 μ L、7 eq)を添加した。得られた混合物を60 で1時間加熱し、濃縮してフラッシュカラムクロマトグラフィー(ISCO、4 gシリカゲルカートリッジ、20~100%酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、表題の化合物を白色固形物として得た(2.5 mg、26%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.89 (s, 1 H)、8.62 (s, 1 H)、8.19 (s, 1 H)、7.61 (d, J = 7.81 Hz, 1 H)、7.26 - 7.37 (m, 3 H)、7.15 - 7.21 (m, 1 H)、7.01 - 7.09 (m, 1 H)、4.63 (s, 1 H)、3.26 (s, 6 H)、1.24 (s, 3 H)、1.23 (s, 3 H); MS(E+)m/z: 490(M+H); LC保持時間: 3.74分(分析HPLCメソッドD)。

40

【 0 4 9 3 】

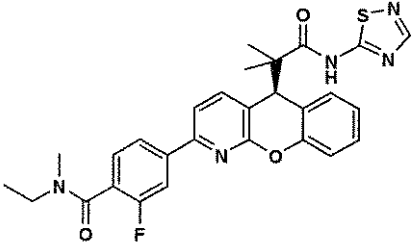
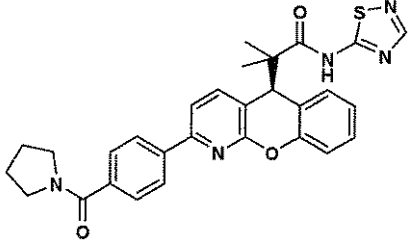
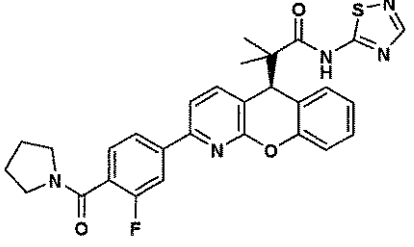
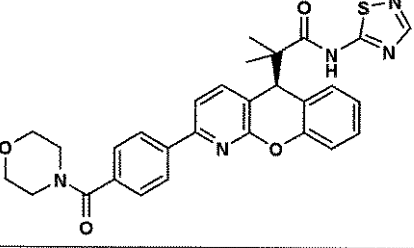
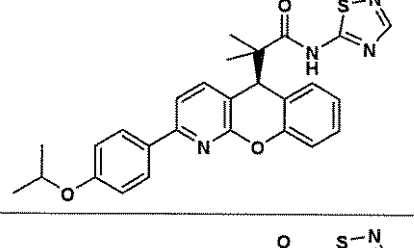
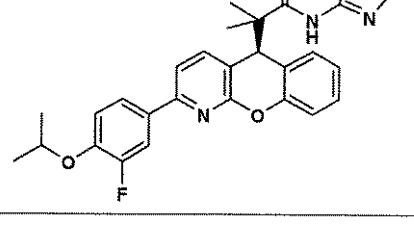
(実施例 454 から 461)

実施例440の製造と類似した方法に従って、5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールまたは2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールと、製造67から70および72から73からの酸を結合さ

50

せることにより、以下の実施例を調製した。

【表 6 2】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
454		4.18	532
455		4.12	526
456		4.21	544
457		3.95	542
458		4.60	487
459		4.60	505

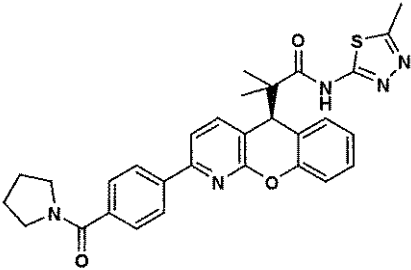
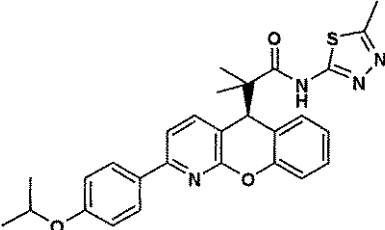
10

20

30

40

【表 6 3】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
460		4.07	540
461		4.52	501

10

* 分析 HPLC メソッド D.

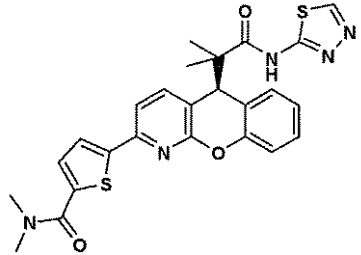
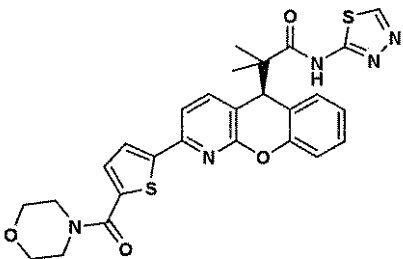
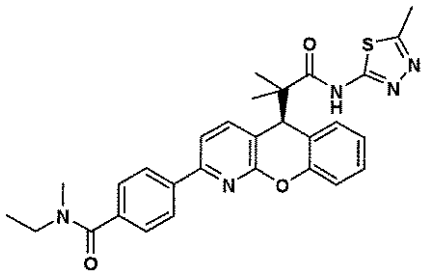
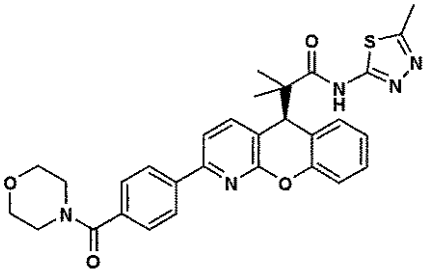
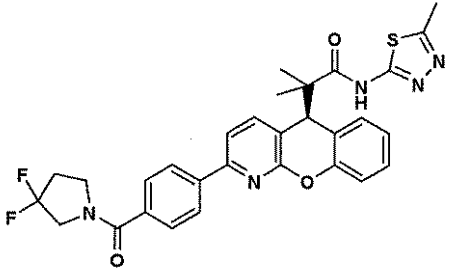
20

【 0 4 9 4 】

(実施例462から469)

実施例440の製造に類似した方法に従って、市販のアミンと製造78から82からの酸を結合させることにより、以下の実施例を調製した。

【表 6 4】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
462		3.78	506
463		3.77	548
464		4.02	528
465		3.89	556
466		4.10	576

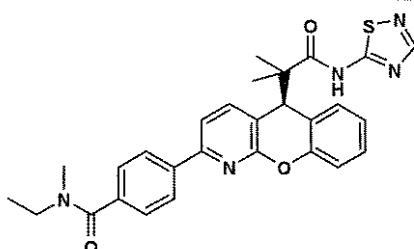
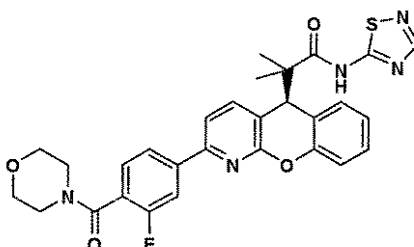
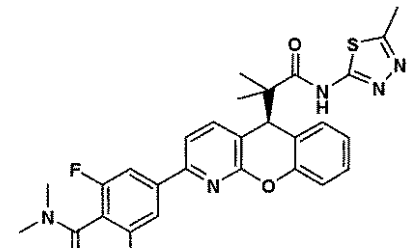
10

20

30

40

【表 6 5】

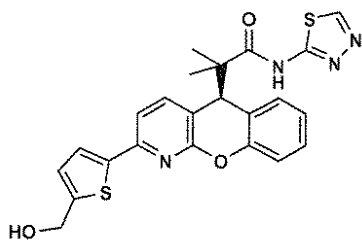
実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
467		4.09	514
468		4.07	560
469		4.00	550

* 分析 HPLC メソッド D.

【 0 4 9 5 】

(実施例 470)

【 化 2 9 9 】



実施例 440 の製造に類似した方法を用いて、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールと製造 66 からの酸を結合させることにより、表題の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.87 (s, 1 H)、7.49 - 7.60 (m, 2 H)、7.36 - 7.40 (m, 1 H)、7.28 - 7.33 (m, 2 H)、6.99 - 7.12 (m, 3 H)、4.86 (s, 2 H)、4.48 (s, 1 H)、1.26 (s, 3 H)、1.21 (s, 3 H); MS(E+)m/z: 465(M+H); LC 保持時間: 3.73 分 (分析 HPLC メソッド D)。

【 0 4 9 6 】

(実施例 471 から 478)

製造 57 に類似した方法に従って、ボロン酸 (市販、または製造 58、61 および 64 で調製されたもの) と製造 75 から 77 からの中間体との間でのスズキカップリングにより、以下の実施例を調製した。

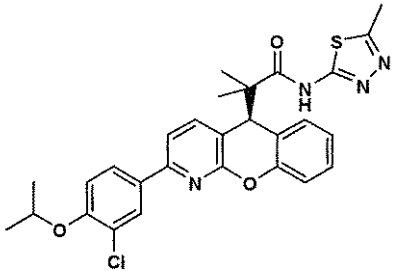
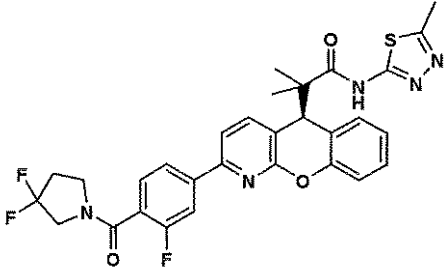
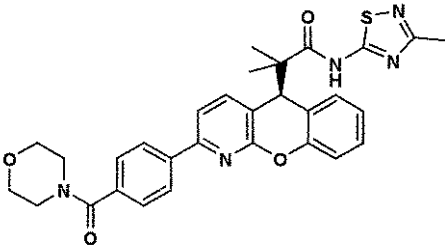
10

20

30

40

【表 6 6】

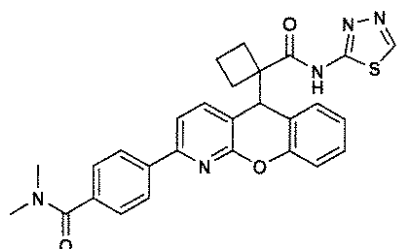
実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
476		4.68	535
477		4.16	594
478		3.99	556

* 分析 HPLC メソッド D.

【 0 4 9 7 】

(実施例 479)

【 化 3 0 0 】



ステップ1

n-ブチルリチウム(2.72 mL、4.34 mmol)の1.6 Mヘキサン溶液を、ジイソプロピルアミン(440 mg、4.34 mmol) / THF(6 mL)溶液に、-78 で5分かけて添加した。得られた溶液を0 に30分温め、-78 に冷却した。シクロブタンカルボン酸エチル(464 mg、3.62 mmol) / THF(1 mL)溶液を、滴下添加した。該混合物を-78 で30分間攪拌した。クロロトリメチルシラン(0.597 mL、4.71 mmol)を添加した。該混合物を1時間かけて室温に温め、飽和NaHCO₃(5 mL)でクエンチし、ジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、(シクロブチリデン(エトキシ)メトキシ)トリメチルシランを得て、それをさらなる精製は行わずに次のステップに用いた。

【 0 4 9 8 】

ステップ2

塩化チタン (IV) (0.254 mL、0.254 mmol) の 1.0 M ジクロロメタン 溶液を、製造 83 から生成物 (80 mg、0.231 mmol) / ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0 で添加した。0 で 10 分後、該粗 (シクロブチリデン (エトキシ) メトキシ) トリメチルシラン (350 mg、~1.75 mmol) を添加した。0 で 1 時間後、該混合物を飽和 NaHCO_3 (5 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (80 mL) で希釈し、水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50-100% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、1-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)シクロブタンカルボン酸エチル (80 mg、76%) を得た。MS(ES+)m/z: 457(M+H)。

【0499】

10

ステップ3

ナトリウムプロパン-2-チオラート (172 mg、1.75 mmol) を、ステップ2からの生成物 (80 mg、0.175 mmol) / DMF (5 mL) 溶液に、室温で添加した。60 で 15 時間後、該混合物を室温に冷却して、1 N HCl 水で pH2-3 に調製した。酢酸エチル (100 mL) を添加後、該混合物を水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) で濃縮した。プレパラティブ HPLC で精製して目的の 1-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)シクロブタンカルボン酸 (45 mg、60%) を得た。MS(ES+)m/z: 429(M+H)。

【0500】

ステップ4

ステップ3からの生成物 (22 mg、0.051 mmol)、1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (10.4 mg、0.103 mmol)、EDC (19.7 mg、0.103 mmol)、HOBT (15.7 mg、0.103 mmol) および DIEA (0.036 mL、0.205 mmol) / アセトニトリル (2 mL) の混合物を 70 で 15 時間加熱した。次いで、該混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 (2 mL) でクエンチし、酢酸エチル (60 mL) で希釈し、水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) で濃縮した。残留物をプレパラティブ HPLC で精製して表題の化合物を得た (12 mg、46%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

20

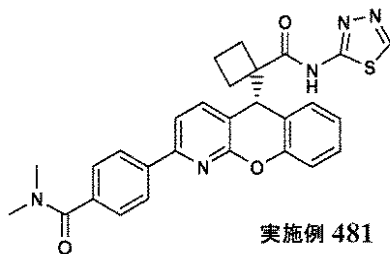
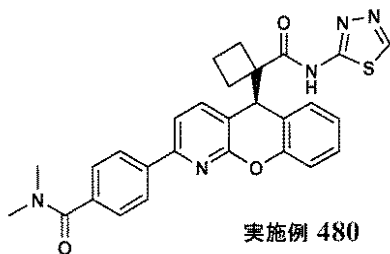
11.93 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.53 (m, 2H)、7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.28 (m, 3H)、7.07 (m, 1H)、4.69 (s, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.01 (s, 3H)、2.45 (m, 4H)、1.67 (m, 1H)、1.31 (m, 1H); MS(ES+)m/z: 512(M+H); HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析 HPLC メソッド F)。

【0501】

30

(実施例 480 および 481)

【化 301】



40

実施例 480 の表題の化合物 (400 mg、0.783 mmol) を、キラル SFC (AD-H カラム、 CO_2/MeOH = 65/35) で精製して、実施例 480 (早く溶離するエナンチオマー、113 mg、28%) および実施例 481 (ゆっくり溶離するエナンチオマー、120 mg、30%) を得た。実施例 480 のデータ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) 9.10 (s, 1H)、8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.75 (m, 2H)、7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.39 (m, 2H)、7.25 (m, 2H)、4.58 (s, 1H)、3.15 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、2.37 (m, 3H)、2.29 (m, 1H)、1.56 (m, 1H)、1.20 (m, 1H); MS(ES+)m/z: 512(M+H); HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析 HPLC メソッド F)。実施例 481 のデータ: MS(ES+)m/z: 512 (M+H); HPLC 保持時間 1.65 分 (分析 HPLC メソッド F)。両方のエナンチオマーを、キラル HPLC (Chiralpak AD-H カラム: 0.46x25 cm、5 μm ; 温度: 40 ; 流速: 2.0

50

mL/分；移動相：CO₂/MeOH(65/35)；検出器波長：252 nm)を用いて分析した。実施例480および481の保持時間は、各々13.0および18.0分である。

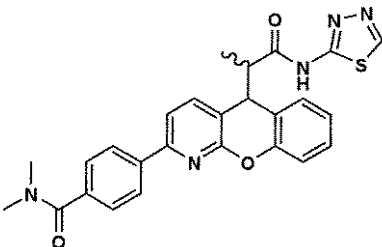
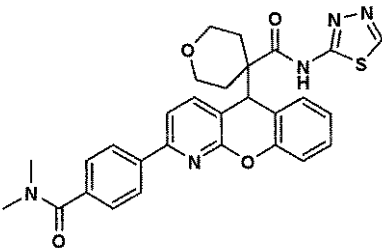
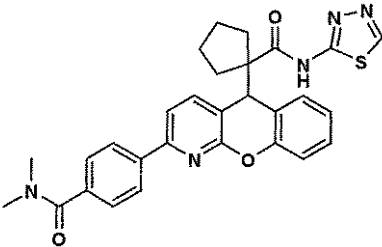
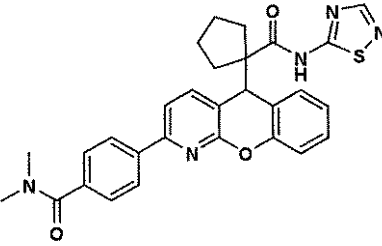
【0502】

(実施例482から485)

実施例479に類似した手順で、シクロブタンカルボン酸エチルをプロピオン酸メチルおよびシクロブタンカルボン酸エチルで置き換えることで、実施例482から485を調製した。製造17に類似した手順に従って、(シクロペンチリデン(メトキシ)メトキシ)トリメチルシランをメチルトリメチルシリルジメチルケテンアセタール、製造57で置き換えることにより、および2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールまたは5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールと結合させることにより、実施例484および485を調製した。

10

【表67】

実施例 No.	構造	保持時間 (分) *	M/z (M+H)
482		3.65*	486
483		1.89**	542
484		3.86*	526
485		4.04*	526

20

30

40

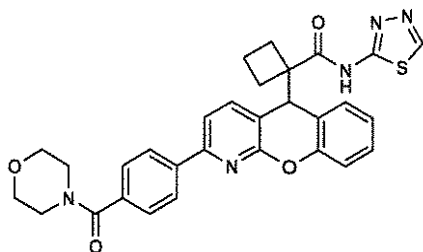
* 分析 HPLC メソッド D.

** 分析 HPLC メソッド F.

【0503】

(実施例486および487)

【化 3 0 2】



10

ステップ1

実施例479のステップ2に類似した方法に従って、製造84からのアルコール(700 mg、2.10 mmol)を、(シクロブチリデン(エトキシ)メトキシ)トリメチルシランと反応させて、4-(5-(1-(エトキシカルボニル)シクロブチル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)安息香酸メチル(250 mg、27%)を得た。MS(ES+)m/z: 444(M+H)。

【 0 5 0 4 】

ステップ2

1 N NaOH水溶液(5 mL、5.00 mmol)を、ステップ1からの生成物(250 mg、0.564 mmol) / MeOH(10 mL)溶液に、室温で添加した。80 で24時間後、該混合物を室温に冷却し、1 N HCl水でpH2-3に調製した。MeOHを減圧で蒸留して除去した。水性残留物中の茶色沈殿物を濾過により回収し、真空乾燥させて4-(5-(1-カルボキシシクロブチル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)安息香酸(210 mg、93%)を得た。MS(ES+)m/z: 402(M+H)。

20

【 0 5 0 5 】

ステップ3

ステップ2からの生成物(50 mg、0.125 mmol)、EDC(71.6 mg、0.374 mmol)、HOBT(57.2 mg、0.374 mmol)およびDIEA(0.131 mL、0.747 mmol) / アセトニトリル(2 mL)の混合物を室温で10分間攪拌し、0 に冷却した。モルホリン(13.1 mg、0.149 mmol) / アセトニトリル(1 mL)溶液を滴下添加した。得られた混合物を0 で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl(2 mL)でクエンチした。酢酸エチル(60 mL)の添加後、該混合物を水(5 mL)、食塩水(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル1-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)シクロブタンカルボキシレート(75 mg)を得て、それをさらなる精製は行わずに次のステップに用いた。MS(ES+)m/z: 588 (M+H)。

30

【 0 5 0 6 】

ステップ4

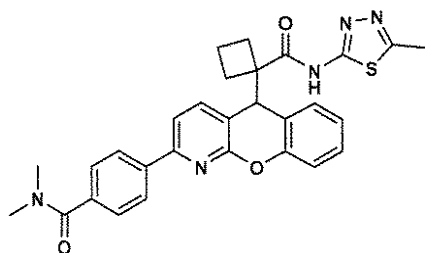
実施例479のステップ4に類似した方法に従って、ステップ3からの生成物(73.5 mg、0.125 mmol)を、目的の生成物(32 mg、46%)に変換した。該ラセミ混合物をキラルSFC(AD-H カラム、CO₂/MeOH = 65/35)により分離して、実施例486(早く溶離するエナンチオマー、10 mg)および実施例487(ゆっくり溶離するエナンチオマー、10 mg)を得た。実施例486のデータ：¹H-NMR(400 MHz, MeOH-d₄) 8.99 (s, 1H)、8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.63 (m, 2H)、7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.27 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)、4.45 (s, 1H)、3.40-3.80 (m, 8H)、2.25 (m, 3H)、2.15 (m, 1H)、1.40 (m, 1H)、1.15 (m, 1H); MS(ES+)m/z: 554 (M+H); HPLC保持時間: 2.01分(分析HPLCメソッドE)。実施例487のデータ: MS(ES+)m/z: 554 (M+H); HPLC保持時間: 2.02分(分析HPLCメソッドE)。両方のエナンチオマーをキラルHPLC(Chiralpak AD-H カラム: 0.46x25 cm、5 μm; 温度: 40 °C; 流速: 3.0 mL/分; 移動相: CO₂/MeOH(65/35); 検出器波長: 270 nm)を用いて分析した。実施例486および487の保持時間は、各々9.2および13.4分である。

40

【 0 5 0 7 】

(实施例 488)

【化 3 0 3】



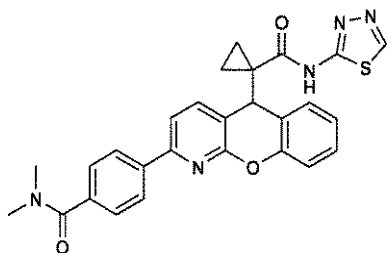
10

実施例486および487のステップ3と4に類似した方法に従って、実施例486および487のステップ2からの生成物(50 mg、0.125 mmol)を表題の化合物(5.8 mg、7%)に変換した。MS(ES+)m/z: 526(M+H); HPLC保持時間: 2.03分(分析HPLCメソッドE)。

【 0 5 0 8】

(実施例489)

【化 3 0 4】



20

ステップ1

実施例479のステップ2に類似した方法に従って、製造83からのアルコール(160 mg、0.462 mmol)を2-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸メチル(170 mg、92%)に変換した。MS(ES+)m/z: 403(M+H); HPLC保持時間: 1.65分(分析HPLCメソッドF)。

30

【 0 5 0 9】

ステップ2

n-ブチルリチウム(0.38 mL、0.62 mmol)の1.6 Mヘキサン溶液を、ジイソプロピルアミン(0.089 mL、0.62 mmol) / THF(5 mL)溶液に、-78 で5分かけて添加した。得られた溶液を0 に30分間温めて、-78 に冷却した。ステップ1からの生成物(100 mg、0.248 mmol) / THF(1 mL)溶液を滴下添加した。該混合物を-78 で30分間、-30 で30分間撹拌した。ホルムアルデヒド(60 mg)を、-30 で、N₂気流により該混合物に泡立て入れた。得られた混合物を-30 で30分間撹拌し、MeOH(1 mL)でクエンチして室温に温めた。酢酸エチル(80 mL)の添加後、該混合物を飽和NaHCO₃(10 mL)、水(10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、50-100%酢酸エチル / ヘキサン)で精製して、2-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル(80 mg、74%)を得た。MS(ES+)m/z: 433(M+H)。

40

【 0 5 1 0】

ステップ3

メタンスルホニルクロリド(0.072 mL、0.925 mmol)を、ステップ2からの生成物(80 mg、0.185 mmol)、TEA(0.258 mL、1.85 mmol)およびDMAP(24.9 mg、0.203 mmol) / DCM(2 mL)の混合物に、0 で添加した。この温度で1時間後、該混合物を減圧濃縮した。残留物を

50

ベンゼン(4 mL)に懸濁し、DBU(0.139 mL、0.925 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (5 mL)および酢酸エチル(100 mL)を添加した。該混合物を、水(2x10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、50-100%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、2-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸メチル(45 mg、59%)を得た。MS(ES+)m/z: 415(M+H); HPLC保持時間: 1.73 分(分析HPLCメソッドF)。

【0511】

ステップ4

水素化ナトリウム(5.2 mg、0.13 mmol、60% / 鉱油)を、トリメチルスルホキソニウムヨーダイド(28.7 mg、0.13 mmol) / DMSO(1 mL)溶液に、室温で添加した。室温で30分後、該混合物をステップ3からの生成物(45 mg、0.109 mmol) / DMSO(1 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (1 mL)でクエンチした。酢酸エチル(80 mL)の添加後、該混合物を、水(2x10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、50-100%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸メチル(12 mg、26%)を得た。MS(ES+)m/z: 429(M+H)。

10

【0512】

ステップ5

1 N NaOH水溶液(0.5 mL、0.500 mmol)を、ステップ4からの生成物(11 mg、0.026 mmol) / MeOH(1 mL)に室温で添加した。該混合物を60 °Cで3時間加熱し、室温に冷却して、1 N HCl水でpH2-3に調製した。酢酸エチル(60 mL)の添加後、該混合物を食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)で濃縮し、1-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸を粗物質として得て(11 mg)、それをそのまま次のステップに用いた。MS(ES+)m/z: 415(M+H)。

20

【0513】

ステップ6

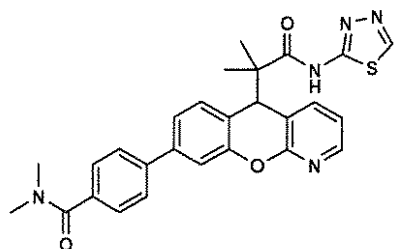
実施例479のステップ4に類似した方法に従って、ステップ5からの生成物(11 mg、0.027 mmol)を表題の化合物(5.0 mg、40%)に変換した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) 8.90 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.85 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.24 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、4.65 (s, 1H)、3.02 (s, 3H)、2.94 (s, 3H)、1.13 (m, 4H); MS(ES+)m/z: 498(M+H); HPLC保持時間: 2.04分(分析HPLCメソッドE)。

30

【0514】

(実施例490)

【化305】



40

ステップ1

n-ブチルリチウム(39.8 mL、63.6 mmol)の1.6 Mヘキサン溶液をジイソプロピルアミン(9.45 mL、66.3 mmol) / THF(100 mL)溶液に、-78 °Cで10分かけて添加した。得られた溶液を0 °Cで30分間攪拌し、-78 °Cに冷却した。アセトニトリル(3.32 mL、63.6 mmol)を滴下添加した。該混合物を-78 °Cで30分間攪拌した後、4-クロロ-2-フルオロベンゾエート(5.00 g、26.5 mmol) / THF(5 mL)溶液を-78 °Cで滴下添加した。-78 °Cで1時間攪拌後、該反応混

50

合物を食塩水(20 mL)でクエンチし、室温に温めて、1N HCl水でpH1-2に調製した。酢酸エチル(400 mL)の添加後、該混合物を水(40 mL)、食塩水(40 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンニトリルを黄褐色の固形物として得た(5.10 g、97%)。MS(ES+)m/z: 198(M+H)。

【0515】

ステップ2

(E)-3-(ジメチルアミノ)アクリルアルデヒド(3.26 g、32.9 mmol)、ステップ1からの生成物(5.00 g、25.3 mmol)および酢酸(7.24 mL、127 mmol) / DMF(40 mL)の混合物を120℃で48時間加熱し、室温に冷却した。酢酸エチル(400 mL)を添加して、該混合物を飽和NaHCO₃(40 mL)、水(40 mL)、食塩水(40 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、10-40%酢酸エチル / ヘキサン)で精製して、8-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オン(600 mg、10%)を得た。MS(ES+)m/z: 232(M+H)。

10

【0516】

ステップ3

水素化ホウ素ナトリウム(490 mg、13.0 mmol)を、ステップ2からの生成物(600 mg、2.59 mmol) / MeOH(16 mL)およびジクロロメタン(4 mL)溶液に、0℃で添加した。この温度で2時間後、該混合物を飽和NaHCO₃(5 mL)でクエンチした。有機溶媒を減圧で蒸発させて除去した。残留物をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、水(10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で、粗8-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-オル(600 mg)まで濃縮し、それをそのまま次のステップに用いた。MS(ES+)m/z: 234(M+H)。

20

【0517】

ステップ4

実施例479のステップ2に類似した方法に従って、ステップ3からの生成物(600 mg、2.59 mmol)を、2-(8-クロロ-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパン酸メチル(450 mg、55%)に変換した。MS(ES+)m/z: 318(M+H)。

【0518】

ステップ5

Pd(dba)₂(25.3 mg、0.044 mmol)を含む25 mLフラスコを、N₂でフラッシュした。ジオキサン(2 mL)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.106 mL、0.106 mmol)の1.0 M THF溶液を添加した。得られた黒色の混合物を室温で30分間撹拌した。ビス(ピナコラト)ジボロン(123 mg、0.485 mmol)、リン酸カリウム(64.9 mg、0.661 mmol)およびステップ4からの生成物(140 mg、0.441 mmol)を続けて添加した。該混合物を80℃に15時間加熱し、室温に冷却した。水(5 mL)およびジクロロメタン(80 mL)の添加後、該混合物を水(10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、0-40%酢酸エチル / ヘキサン)で精製して、2-メチル-2-(8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)プロパン酸メチル(65 mg、36%)を得た。MS(ES+)m/z: 410(M+H)。

30

【0519】

ステップ6

ステップ5からの生成物(65 mg、0.159 mmol)、4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド(72.4 mg、0.318 mmol)、2.0 M リン酸カリウム水(0.397 mL、0.794 mmol)およびPd(Ph₃P)₄(27.5 mg、0.024 mmol) / DMF(3 mL)の混合物をN₂でバージし、100℃に15時間加熱し、室温に冷却した。酢酸エチル(80 mL)の添加後、該混合物を水(10 mL)、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、30-100%酢酸エチル / ヘキサン)で精製して、2-(8-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパン酸メチル(50 mg、73%)を得た。MS(ES+)m/z: 431(M+H)。

40

【0520】

ステップ7

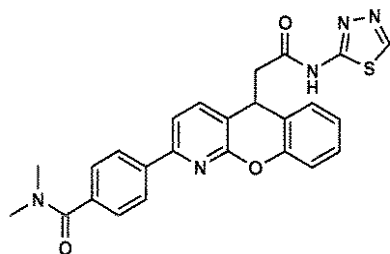
50

実施例479のステップ4から5に類似した方法に従って、ステップ6からの生成物(50 mg、0.116 mmol)を表題の化合物(3.0 mg、5%)に変換した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.90 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.52 (m, 3H)、7.35 (m, 2H)、7.20 (m, 2H)、4.62 (s, 1H)、3.20 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、1.27 (s, 3H)、1.26 (s, 3H); MS(ES+)m/z: 500(M+H); HPLC保持時間: 2.01分(分析HPLCメソッドE)。

【0521】

(実施例491)

【化306】



10

ステップ1

アリルクロロジメチルシラン(0.124 mL、0.85 mmol)および塩化インジウム(18.8 mg、0.085 mmol)を、黄色の、製造83からのアルコール(147 mg、0.425 mmol)/ジクロロメタン(25 mL)溶液に添加した。室温で15時間後、別のアリルクロロジメチルシラン(0.124 mL、0.85 mmol)を添加した。さらに室温で6時間後、該混合物を濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー(50%~100%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、4-(5-アリル-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドを黄色液状物質として得た(160 mg、純度~90%)。MS(ES+)m/z: 371(M+H); HPLC保持時間: 4.05分(分析HPLCメソッドD)。

20

【0522】

ステップ2

ステップ1からの生成物(40 mg、0.108 mmol)/ジクロロメタン(3 mL)およびメタノール(3 mL)溶液を、-78℃で、溶液が青色に変わるまでオゾンでバブルした。該溶液を、青色が消えるまで窒素でパージした。ポリスチレン担持トリフェニルホスフィン(432 mg、1 mmol/g)を添加した。周囲温度で6時間攪拌後、該混合物をセライトプラグを通して濾過し、該プラグを酢酸エチルでリンスした。該濾過物を粗N,N-ジメチル-4-(5-(2-オキソエチル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ベンズアミドまで濃縮し、それを精製せずに用いた。MS(ES+)m/z: 405(M+MeOH+H)。

30

【0523】

ステップ3

ステップ2からのアルデヒド、リン酸二水素カリウム(0.047 mL、0.810 mmol)、および亜塩素酸ナトリウム(0.098 g、1.080 mmol)の混合物に、t-ブタノール(4 mL)、2-メチル-2-ブテン(2 mL、4.00 mmol)の2 M THF溶液および水(2 mL)を添加した。室温で2時間攪拌後、有機溶媒を減圧で蒸発させて除去した。残留物を酢酸エチル(50 mL)に添加し、食塩水(2x10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%メタノ/ジクロロメタンによる)により不純な2-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-クロメノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸を得、それをさらなる精製は行わずに次のステップに用いた。

40

【0524】

ステップ4

ステップ3からの不純な酸/アセトニトリル(5 mL)溶液に、HOBT(24.81 mg、0.162 mmol)、EDC(31.1 mg、0.162 mmol)、1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(21.84 mg、0.216 mmol)およびヒューニツヒ塩基(Hunig's Base)(0.094 mL、0.540 mmol)を添加した。該混合物を室温で3時間、60℃で1時間攪拌した。有機溶媒を減圧で蒸発させて除去した。残留物を飽和 NH_4Cl (10 mL)に希釈し、ジクロロメタン(3x10 mL)で抽出した。抽出物を合わせて

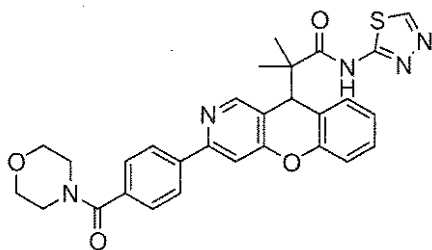
50

濃縮し、逆相HPLC(YMC ODS S5 30x100 mm カラム)で精製して、表題の化合物をTFA塩として得た(11.6 mg、3ステップでの収率18%)。¹H-NMR(400 MHz, MeOH-d₄) 8.93 (s, 1H)、7.98 - 7.96 (m, 2H)、7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.45 - 7.41 (m, 2H)、7.26 - 7.18 (m, 2H)、7.12 - 7.10 (m, 1H)、7.04 - 7.00 (m, 1H)、4.66 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、3.02 (s, 3H)、2.93 (s, 3H)、2.88-2.85 (m, 2H); MS(ES+)m/z: 472(M+H); HPLC保持時間: 3.58分(分析HPLCメソッドD)。

【0525】

(実施例492)

【化307】



10

ステップ1

BuLi(16.46 mL、41.1 mmol)の2.5 Mヘキサン溶液を、ジイソプロピルアミン(6.11 mL、42.9 mmol) / THF(150 mL)溶液に、-78 で滴下添加した。該混合物を0 で15分間攪拌し、-78 に冷却した。アセトン(3.02 mL、41.1 mmol)を滴下添加した。-78 で2時間後、2-クロロベンゾイルクロリド(3.00 g、17.14 mmol) / THF(10 mL)を滴下添加した。該フラスコをTHF(2 mL)でリンスして添加した。-78 で1時間後、該混合物を食塩水(200 mL)でクエンチし、1 N HClでpH ~ 1に酸性化した。有機溶媒を減圧で蒸発させて除去した。水性残留物をEtOAc(3x100 mL)で抽出した。抽出物を合わせて乾燥させ(MgSO₄)粗1-(2-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオンを黄色液状物質として得た。粗物質を精製せずに次のステップに用いた。MS(ES+)m/z: 197(M+H)。

20

【0526】

ステップ2

前のステップからの粗1-(2-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオンおよび1,1-ジメトキシN,N-ジメチルメタンアミン(2.042 g、17.14 mmol) / トルエン(20 mL)の混合物を、2時間加熱還流して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(70~100%酢酸エチル/ヘキサングラジエントによる)により、1-(2-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)ブタン-1,3-ジオンを、赤色の粘着性のある油状物として得た(2.20 g、2ステップの収率51%)。MS(ES+)m/z: 252(M+H); HPLC保持時間: 2.51分(分析HPLCメソッドD)。

30

【0527】

ステップ3

LiHMDS(19.86 mL、19.86 mmol)の1.0 Mヘキサン溶液を、1-(2-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)ブタン-1,3-ジオン(2.00 g、7.95 mmol)および4-(クロロカルボニル)安息香酸メチル(1.894 g、9.53 mmol) / THF(100 mL)溶液に、-78 で滴下添加した。-78 で1時間後、冷却槽を除去し、酢酸(5 mL)および酢酸アンモニウム(1.225 g、15.89 mmol)を添加した。該混合物を70 に1時間加熱し、1.5時間還流し、乾固するまで減圧濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド(50 mL)に添加した。酢酸(5 mL)の添加後、該混合物を140 に24時間加熱し、室温に冷却し、MeOH(100 L)および水(10 mL)で希釈して、0 に30分間冷却して濾過した。該固形物をMeOHで3回洗浄し、4-(10-オキソ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)安息香酸メチルと4-(10-オキソ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)安息香酸の7:3混合物を得た。

40

【0528】

ステップ4

ステップ3からの生成物、1 N NaOH溶液(50 mL、50.0 mmol)、MeOH(50 mL)およびTHF(50

50

mL)の混合物を加熱還流した。1時間後、さらなるMeOH (50 mL)およびDMF(10 mL)を添加して出発物質の溶解を助けた。計6時間の還流後、該混合物を室温まで冷却し、1 N HClでpH~3に酸性化した。沈殿物を濾過により回収して水で3回洗浄し、4-(10-オキソ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)安息香酸を、黄褐色の固形物として得た(906 mg、2ステップで36%)。MS(ES+)m/z: 318 (M+H)。

【0529】

ステップ5

HOBt(145 mg、0.945 mmol)、EDC(181 mg、0.945 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.550 mL、3.15 mmol)を、4-(10-オキソ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)安息香酸(200 mg、0.630 mmol) / DMF(15 mL)およびCH₂Cl₂(10 mL)懸濁液に室温で添加した。5分後、モルホリン(0.110 mL、1.261 mmol)を添加した。室温で13時間後、該混合物を飽和NH₄Cl(50 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(3x50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、粗3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-オンを得て、それを精製せずに次の反応に用いた。MS(ES+)m/z: 387(M+H)。

10

【0530】

ステップ6

NaBH₄(0.238 g、6.30 mmol)を、ステップ5からの粗3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-オン / MeOH(50 mL)およびCH₂Cl₂(20 mL)懸濁液に、0 で添加した。0 で1時間後、該混合物は懸濁液のままであり、HPLCおよびLCMSにより何も生成物が形成されていないことを確認した。冷却槽を除去した。さらなるMeOH(50 mL)、CH₂Cl₂(30 mL)およびNaBH₄(0.5 g)を添加した。2.5時間後、別バッチのNaBH₄(0.5 g)を添加した。30分後、該混合物を飽和NH₄Cl(100 mL)でクエンチした。有機溶媒を減圧で蒸留して除去した。水性残留物をCH₂Cl₂(3x100 mL)で抽出した。抽出物を合わせて乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、粗(4-(10-ヒドロキシ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンを得て、それを精製せずに次の反応に用いた。

20

【0531】

ステップ7

ステップ6からの粗(4-(10-ヒドロキシ-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン / CH₂Cl₂(50 mL)溶液に、0 で、塩化チタン(IV)(1.890 mL、1.89 mmol)の1 M CH₂Cl₂溶液を添加した。得られた黄褐色の懸濁液を、0 で5分間撹拌した。メチルトリメチルシリルジメチルケテンアセタール(0.512 mL、2.52 mmol)を添加した。該混合物を0 で1時間撹拌し、飽和NaHCO₃(50 mL)でクエンチし、セライトパッドを通して濾過し、不溶性のチタン塩を除去した。該フィルターパッドをCH₂Cl₂でリンスした。濾過物の2つの相を分離した。水相をCH₂Cl₂(2x50 mL)で抽出した。CH₂Cl₂相を合わせて(72170-085-01)、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(60-100%酢酸エチル / ヘキサン グラジエントを用いて)、2-メチル-2-(3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-イル)プロパン酸メチルを白色固形物として得た(179.2 mg、3ステップの収率60%)。

30

【0532】

ステップ8

ナトリウム2-プロパンチオレート(58.5 mg、0.596 mmol)を、2-メチル-2-(3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-イル)プロパン酸メチル(140.9 mg、0.298 mmol) / DMF(5 mL)溶液に添加し、該混合物を50 に加熱した。50 で1時間後、さらなるナトリウム2-プロパンチオレート(58.5 mg)を添加した。該混合物を50 で終夜撹拌した。別のナトリウム2-プロパンチオレート(200 mg)を添加した。さらに50 で1時間後、該混合物を飽和NH₄Cl(20 mL)でクエンチしてEtOAc(4x20 mL)で抽出した。抽出物を合わせて食塩水(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)で濃縮し、2-メチル-2-(3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-イル)プロパン酸を固形物として得た(145.5 mg)。MS(ES+)m/z: 459 (M+H); HPLC保持時間: 3.51分(分析HPLCメソッドD)。

40

50

【 0 5 3 3 】

ステップ9

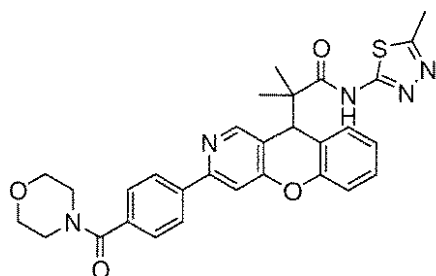
ヒューニッヒ塩基(0.072 mL、0.410 mmol)を、2-メチル-2-(3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-イル)プロパン酸(31.3 mg、0.068 mmol)、HOBT(20.91 mg、0.137 mmol)、EDC(26.2 mg、0.137 mmol)および1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(20.71 mg、0.205 mmol) / DMF(2 mL)の混合物に添加した。該混合物を室温で5分間、60℃で1時間、80℃で4時間攪拌し、濃縮した。プレパラティブ逆相HPLC(島津10A液体クロマトグラフおよびWaters Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを用いて)により、実施例XXを白色固形物として(25.5 mg、収率57%)得、TFA塩と推定された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) ppm 9.13 (s、1 H)、8.63 (s、1 H)、8.07 (s、1 H)、8.05 (d、J = 8.26 Hz、2 H)、7.70 (d、J = 8.22 Hz、2 H)、7.45-7.49 (m、1 H)、7.36-7.38 (m、2 H)、7.28-7.30 (m、1 H)、4.83 (s、1 H)、3.81 (br s、4 H)、3.68 (br s、2 H)、3.50 (br s、2 H)、1.27 (s、3 H)、1.25 (s、3H); MS(E+)m/z: 542 (M+H); LC保持時間: 3.52分(分析HPLCメソッドD)。

10

【 0 5 3 4 】

(実施例493)

【 化 3 0 8 】



20

実施例492のステップ9と類似した方法に従って、表題の化合物を、2-メチル-2-(3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-10H-クロメノ[3,2-c]ピリジン-10-イル)プロパン酸および5-メチル1,3,4-チアジアゾール-2-アミンから調製した。MS(E+)m/z: 556(M+H); LC保持時間: 3.68分(分析HPLCメソッドD)。

30

【 0 5 3 5 】

(生物学的活性データ)

実施例1から491のAP-1活性は、AP-1 EC₅₀が1 μM未満である場合に得られる。付随のAP-1最大阻害値も得られる。AP-1 EC₅₀が1 μMよりも大きい場合、および/または最大阻害が20%未満の場合、グルココルチコイド受容体(GR)結合親和性(K_i)が得られる。

【 0 5 3 6 】

以下に示すデータは、可能とされるアッセイおよび上記アッセイの項に記載のアッセイを用いて得た。

【表 6 8】

実施例 No.	GR (K _i , nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (K _i , nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
1			156.90	69.29
2				42.73
3				47.84
4				56.46
5			58.20	65.97
6			460.60	67.91
7			302.70	64.91
8			546.20	69.02
9		154.20		
10			16.80	86.50
11			881.90	68.50
12			460.60	67.91
13			566.50	60.26
14		5455.00		
15			501.30	65.89
16			303.40	59.92
17			334.90	67.95
18			541.90	37.62
19				52.68
20			473.30	46.87
21				60.79
22		1637.00		
23		445.20		
24			15.72	78.77
25		41.10		
26				26.90
27				14.96
28				43.67
29			139.00	66.36
30			337.80	67.25
31			178.70	69.38
32			301.50	67.61
33			31.76	55.20
34			3.52	71.85
35			80.64	72.28
36		1040.00		
37		1.40		
38				70.38
39		39.70		
40			461.00	47.76
41			5.82	73.76

10

20

30

40

【表 6 9】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
42			3.70	73.41
43			13.41	71.92
44				69.30
45			102.40	71.48
46			90.23	67.62
47			534.10	66.66
48		60.90		
49			40.29	68.76
50			165.20	74.75
51			6.87	77.91
52			212.90	70.81
53			78.51	72.00
54			13.11	71.39
55			21.47	75.53
56		233.30		
57			11.54	74.78
58			3.71	70.02
59			11.76	58.39
60		35.70		
61		909.00		
62		58.00		
63				75.82
64			19.86	79.28
65			345.40	32.22
66		665.20		
67		107.00		
68		820.20		
69		515.40		
70		761.70		
71		517.20		
72	>1154			
73			735.40	60.62
74			318.60	71.16
75		29.00		
76		76.40		
77			91.63	73.89
78			163.80	65.08
79			9.42	62.34
80	56.09			
81		242.90		
82			125.80	72.61

10

20

30

40

【表 70】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
83			15.03	69.64
84		103.70		
85				88.40
86		32.90		
87			91.11	45.95
88			127.70	49.23
89			18.08	68.32
90			6.43	59.47
91		2554.00		
92		1200.00		
93		1266.00		
94		403.50		
95			574.10	52.19
96		22.10		
97		296.00		
98		88.70		
99		18.30		
100			256.10	71.73
101	19.76			
102			57.97	45.01
103	6.06			
104	4.50			
105			12.19	30.54
106			24.12	48.41
107			833.30	22.82
108	13.60			
109			182.50	60.22
110			183.40	35.68
111			14.60	40.67
112		9.30		
113	62.63			
114	49.90			
115			3.90	31.34
116	346.10			
117	123.10			
118	76.60			
119			83.02	45.30
120			29.63	40.32
121			59.45	44.82
122	79.97			
123	17.82			

10

20

30

40

【表 7 1】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
124	65.14			
125			94.33	33.24
126			49.73	30.84
127		29.70		
128			92.02	66.34
129			307.30	39.52
130			111.00	31.48
131			970.00	45.65
132			95.98	50.08
133			584.90	61.32
134		444.10		
135		537.30		
136		141.40		
137		221.50		
138		11.40		
139			95.54	26.80
140			93.65	64.12
141			92.10	44.23
142		156.20		
143		744.40		
144		5455.00		
145		1162.00		
146		37.00		
147		4026.00		
148		11.10		
149		11.00		
150		26.90		
151	7.58			
152		10.90		
153			982.50	73.55
154			236.10	46.25
155		31.80		
156		80.90		
157		186.40		
158			200.00	62.52
159			478.80	30.33
160		5455.00		
161		36.60		
162		255.50		
163			16.78	49.60
163 ^a			4.9	64.40

10

20

30

40

【表 7 2】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
164 ^a			8.5	57.97
165 ^a			9.8	53.39
166 ^a			14.5	56.11
164			5.58	57.26
165			25.63	56.92
166			43.40	54.18
167			36.57	57.94
168	485.60			
169			92.74	48.82
170			182.30	44.12
171	7.15	10.20		
172			13.21	59.04
173			82.49	44.82
174	10.16			
175	51.98	49.40		
176			118.50	43.54
177	>1154	459.70		
178	10.58	4.70		
179	64.62	37.90		
180	22.82	14.60		
181	>1154	182.70		
182			108.60	33.12
183	44.43	20.40		
184	6606.00	263.10		
185	>1154	697.40		
186	386.10	84.60		
187	33.10	34.40		
188	28.88	8.10		
189	19.63	11.70		
190	11.53	5.70		
191			22.64	37.51
192	12.33	13.10		
193	11.14	8.50		
194	4.63	7.10		
195	735.70	505.30		
196	6.26	15.90		
197	9.27	23.30		
198			22.17	34.38
199			27.60	48.94
200			133.80	53.76
201			36.34	65.46

10

20

30

40

【表 7 3】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
202			218.60	38.37
203	4.61	13.10		
204			42.75	44.75
205			8.50	57.72
206			21.31	54.73
207			32.61	37.96
208			12.25	54.08
209			14.30	50.21
210			77.73	39.38
211			41.28	49.63
212			19.59	63.05
213	7.95			
214	1.37			
215	2.50			
216	4.14			
217			41.03	45.81
218	1.24			
219			180.30	35.87
220			105.20	52.23
221			28.92	62.97
222			100.20	61.88
223			838.90	27.87
224	8.06			
225			919.70	45.65
226			18.14	49.05
227			37.94	42.50
228			51.53	28.32
229			42.01	39.34
230			550.10	52.33
231			733.40	38.36
232	4.57			
233	11.29			
234			405.40	27.08
235	4.85			
236	9.44			
237	6.04			
238			601.00	62.32
239			12.43	44.85
240			51.87	61.72
241			25.28	46.83
242	412.30			

10

20

30

40

【表 7 4】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
243	>1154			
244	>1154			
245	1.01			
246			325.40	81.76
247			4.74	52.38
248			21.45	55.87
249			11.20	42.38
250			17.84	48.42
251			17.45	54.92
252			34.61	60.94
253	6.28			
254			23.62	41.80
255	16.11			
256	180.30			
257			12.44	63.96
258			533.50	40.99
259			72.21	23.33
260			23.14	67.28
261			4.74	52.38
262	18.19			
263			15.42	58.05
264			115.20	33.74
265	126.20			
266			11.20	42.38
267			568.70	40.78
268	9.45			
269	14.75			
270	20.94			27.98
271	218.00			
272	12.58			
273	19.91			20.96
274			234.10	62.19
275	2.60			26.02
276	4.05			27.21
277	81.32			24.52
278	30.53			
279	20.84			
280	10.75			33.52
281	33.50			
282	13.41			
283	9.21			24.64

10

20

30

40

【表 7 5】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
284	17.37			
285	5.84			45.31
286	12.15			49.83
287	16.82			
288	13.80			35.54
289	19.98			24.29
290	20.36			28.80
291	43.96			26.99
292	10.84			
293	10.43			25.39
294	29.30			59.35
295	38.73			24.36
296	19.13			
297	>1154			
298	241.90			25.36
299	13.28			
300			14.83	61.77
301	20.25			28.57
302	126.30			
303	278.00			28.59
304	149.00			
305	24.71			38.32
306	9.85			43.48
307	67.51			37.14
308	313.00			
309			41.50	34.95
310			785.90	52.93
311	25.77			
312			266.70	73.06
313	4.65			
314			18.01	69.78
315			749.90	40.86
316			60.90	35.90
317	23.69			
318			63.08	27.55
319	110.30			
320	13.11			
321	30.56			
322	18.89			
323	3.69			
324			431.10	54.88

10

20

30

40

【表 7 6】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
325			90.21	56.09
326	10.49			
327			8.93	59.45
328			18.63	66.06
329			582.70	40.81
330			21.94	60.62
331			33.71	36.28
332	9.56			
333			24.69	52.71
334			3.36	36.22
335			37.94	55.97
336			20.40	55.80
337			102.80	51.49
338	311.80			
339			184.70	38.40
340			54.77	67.61
341			14.82	50.27
342			51.68	41.54
343			18.44	29.68
344			39.64	44.55
345			124.30	54.25
346	3.04			
347	5.63			
348			300.30	34.37
349	5.88			31.72
350			519.90	45.06
351	146.70			
352	42.06			
353	13.03			
354	20.10			28.93
355	19.56			
356	581.90			
357	31.36			29.62
358	40.50			
359	30.08			
360	154.10			
361	14.62			
362	804.70			
363			247.10	47.74
364			244.20	58.90
365	18.25			

10

20

30

40

【表 77】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
366	200.00			
367	692.30			
368			38.59	46.80
369			33.04	55.45
370			34.22	57.60
371			22.27	48.73
372			28.28	52.42
373			32.80	45.61
374			30.91	50.87
375			82.80	51.24
376			34.42	45.09
377			32.72	49.10
378			72.62	48.18
379			73.97	51.21
380			100.60	53.58
381			45.25	52.00
382			205.80	47.22
383			46.32	41.78
384			61.85	42.30
385			96.47	28.99
386			89.04	34.32
387			82.02	52.49
388			34.22	57.60
389			50.54	55.20
390			42.77	56.63
391			52.02	44.08
392			49.73	44.82
393			53.37	43.80
394	4.00			
395	1.19			
396	10.62			
397	40.89			
398			479.60	50.00
399			332.90	69.30
400	37.32			
401			778.30	35.10
402	698.60			
403	61.21			
404			22.49	70.62
405	423.70			
406	176.30			

10

20

30

40

【表 7 8】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
407	958.20			
408			363.90	24.10
409	78.16			
410			53.32	48.15
411			161.10	58.47
412	22.27			
413	37.74			
414	589.00			
415	64.10			
416	94.46			
417			67.32	54.11
418			82.09	29.07
419			71.86	46.63
420			41.94	42.14
421			49.78	42.56
422			84.14	41.58
422 ^a			51.50	50.45
422 ^b			46.72	63.52
423			81.98	30.36
424			150.30	59.58
425			84.43	49.89
426			117.10	31.80
427			187.80	25.13
428			30.29	26.89
429			67.27	41.78
430			34.69	47.22
431			69.04	41.78
432			52.66	40.25
433			40.97	46.21
434			197.10	38.45
435			291.80	27.88
436			95.67	44.01
437	11.06			
438	53.10			
439	65.80			
440	20.97			
441			63.91	52.35
442			126.60	50.14
443			134.40	51.70
444			44.20	57.54
445			38.48	45.74

10

20

30

40

【表 7 9】

実施例 No.	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (Ki, nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
446			412.60	27.69
447			95.37	53.02
448			178.40	56.59
449			126.40	48.87
450			59.16	26.30
451	5.57			
452			11.11	53.38
453	17.60			
454			25.34	49.46
455			24.61	58.63
456			41.48	45.84
457			16.56	51.89
458			53.25	35.19
459			101.70	35.43
460			30.33	56.91
461			53.38	50.80
462	3.78			
463			45.30	26.23
464			18.20	54.01
465			16.55	61.53
466			28.25	56.07
467			14.97	57.51
468			35.39	53.30
469	49.82			
470			24.60	43.03
471			63.91	52.35
472			26.92	47.04
473			40.19	52.52
474			85.40	37.88
475	18.31			
476	16.37			
477			39.75	44.78
478			16.02	41.78
479			47.00	44.36
480			27.01	43.97
481			579.30	33.76
482	44.97			
483	426.20			
484			19.32	29.79
485			42.36	38.86
486			15.78	50.34

10

20

30

40

【表 8 0】

実施例 No.	GR (K _i , nM) (GR 結合 アッセイ (I) ^a)	GR (K _i , nM) (GR 結合 アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制 アッセイ)	AP-1 Max%inh (細胞転写抑制 アッセイ)
487	>1154			
488			42.92	34.48
489	143.80			
490	14.82			
491	>1154			
492			182.00	28.40
493	108.90			

10

【手続補正書】

【提出日】平成21年4月10日(2009.4.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

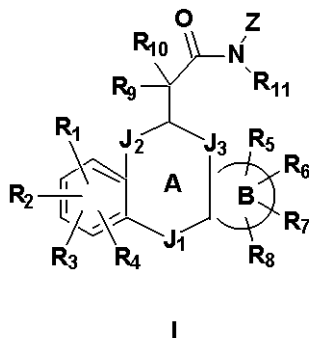
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩：

【化 1】



[式中、

Zはヘテロシクロ、ヘテロアリールおよびシアノから選択され；

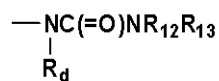
Aは5から8員炭素環および5から8員ヘテロ環から選択され；

Bはフェニル、ピリジニルまたはピラジニル環であり；

J₁はO、S、SO、SO₂、結合、CH₂、またはCH₂CH₂であり；およびJ₂およびJ₃は各々結合である。

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびR₈は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ニトロ、シアノ、OR₁₂、-NR₁₂R₁₃、-C(=O)OR₁₂、-CO₂R₁₂、-C(=O)NR₁₂R₁₃、-OC(=O)NR₁₂R₁₃、

【化 2】



-OC(=O)OR₁₂、-NR₁₂C(=O)R₁₃、-NR₁₂C(O)OR₁₃、-NR₁₂C(S)OR₁₃、S(O)pR₁₆、NR₁₂SO₂R₁₆、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルオキシアルキルオキシ、SO₂NR₁₂R₁₃、

シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され；および/または(ii)可能なら、 R_1 から R_8 の各々は隣接する原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒になって縮合環を形成し；および/または(iii)可能なら、 R_1 から R_8 のいずれか一つは同一の原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒になってオキソ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、あるいはヘテロシクロ基を形成し；

R_9 および R_{10} は同一または異なっており、各々は(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか；または(ii)結合する原子とともに、 R_9 および R_{10} は一緒になってカルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し；

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} は同一または異なっており、各々は(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか；または(ii)可能なら R_{12} は R_{13} と一緒に、および/または、可能なら R_{14} は R_{15} と一緒に、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し；

R_{16} および R_{17} は同一または異なっており、各々、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択され；

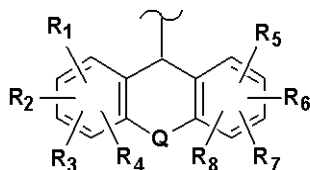
R_d はH、アルキルまたはアリールであり；および、

p は0、1または2であるが、

但し、

(1)式(1)化合物の該三環部分が、

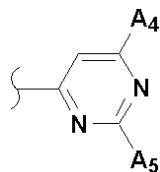
【化3】



(式中、 Q はOであり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、

(a)Zは、

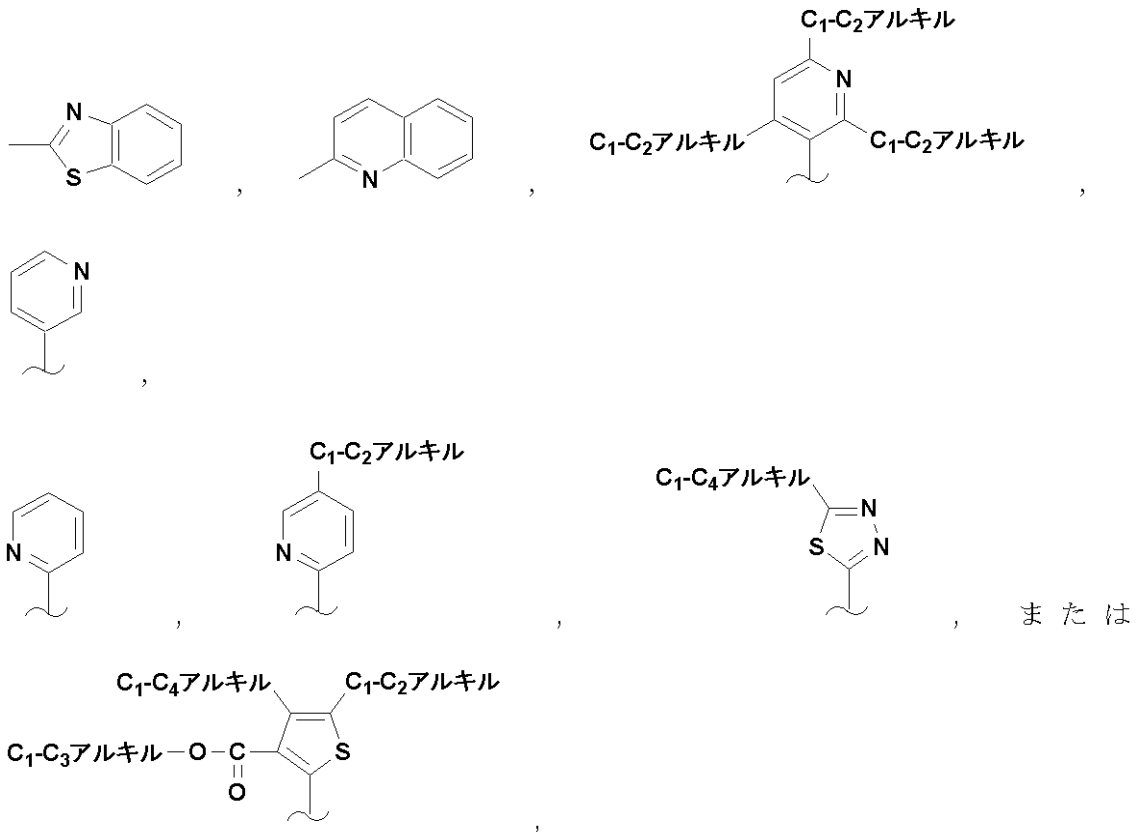
【化4】



(式中、 A_4 および A_5 は同一または異なっており、独立してHまたは C_1 - C_2 アルキル-である)以外であるか；あるいは、

(b)Zは、

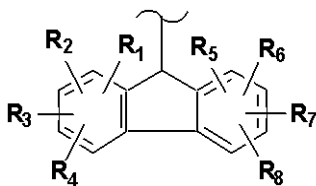
【化 5】



以外であり、

(2) 式中、該三環部分が、

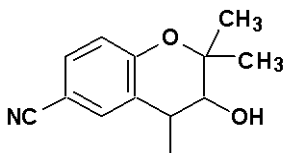
【化 6】



(式中、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、

(a) Z は、

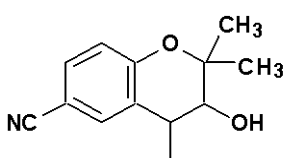
【化 7】



以外であるか、あるいは

(b) Z が、

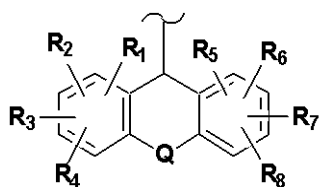
【化 8】



である場合、 R_{11} は置換 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -アルキレン以外であり、

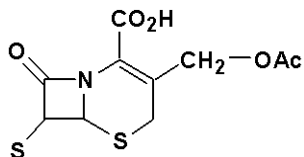
(3) 該三環部分が、

【化 9】



(式中、QはSまたはSO₂であり、R₁からR₈は各々Hである) である場合、Zは、

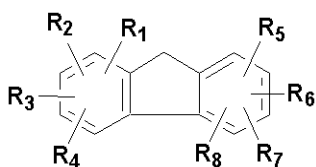
【化 1 0】



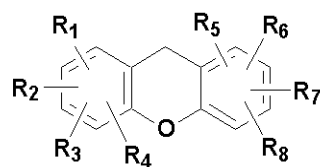
以外であり、

(4) 該三環部分が、

【化 1 1】

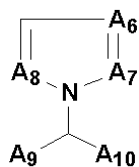


または



(式中、R₁からR₈が各々Hである) である場合、Zは、

【化 1 2】



(式中、

A₆、A₇およびA₈は独立してNまたはCHであり、

A₉は-(CH₂)_d-A₁₁であり、ここで、dは0から4であり、

A₁₁はOH、CO₂H、5-テトラゾリル、-COO(C₁-C₄アルキル)_{n_a}またはCN-であり、

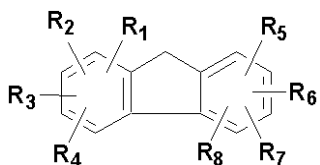
n_aは0から4であり、および、

A₁₀はC₄-C₇直鎖アルキルである)

以外であり、

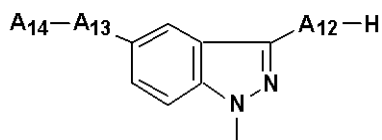
(5) 該三環部分が

【化 1 3】



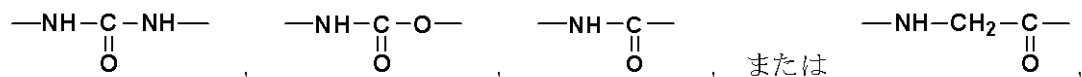
である場合、Zは、

【化 1 4】



(式中、 A_{12} はOまたはSであり;および、 A_{13} はOまたはNH、

【化 1 5】



であり、ここで、最後の3つの基はN原子を介して芳香環に結合しており;

A_{14} はH、

アルキル、

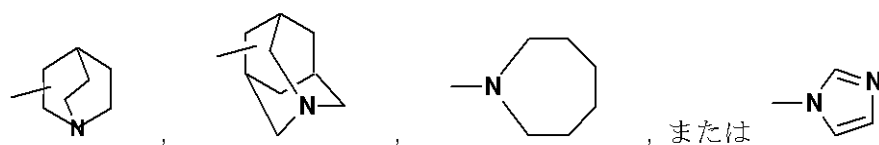
C_3 - C_7 シクロアルキル、

適宜置換されたフェニル、ナフチル、アントラニルまたはフルオレニル、または、キノリン-2-イルメトキシまたはピリジニルメトキシである)

以外であり;あるいは、

Zは、

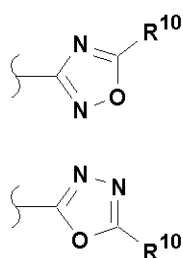
【化 1 6】



以外であり;あるいは

Zは、

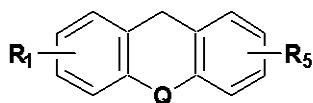
【化 1 7】



(式中、 R_{10} は非芳香アザサイクリック環基または非芳香アザビサイクリック環基である)以外であり;

(6) 該三環部分が、

【化 1 8】



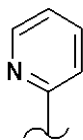
であり、

Qが $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^3R^4)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-CH_2-$ 、 $CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH(R^5)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(R^5)-$ 、 $-(C=O)-$ 、または $-(S=O)-$ であり、ここで、 R^3 および R^4 は独立して水素または C_{1-7} -アルキルであり;および、 R^5 は C_{1-7} -アルキルまたはフェ

ニルである場合；

Zは、

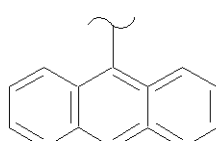
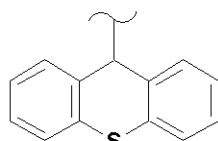
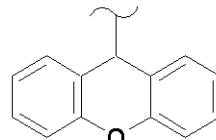
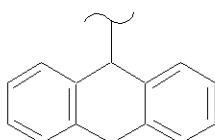
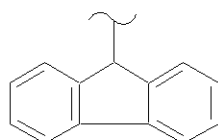
【化 19】



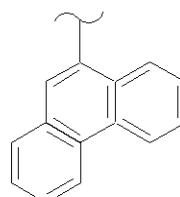
以外であり；

(7) 該三環部分が、

【化 20】

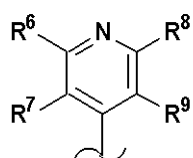


または



である場合、Zは、

【化 21】



(式中、

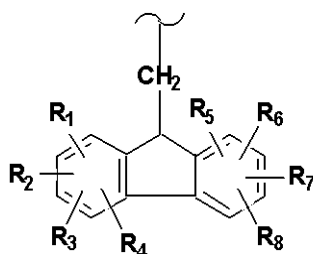
R^6 および R^7 は、 C_1 - C_6 アルキル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_6 アルキル、ニトロ- C_1 - C_6 アルキル、シアノ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカノイル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシカルボニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルキルチオ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフィニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフォニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから各々独立して選択されるか；あるいは、

R_6 および R_7 は、一緒になって、OおよびSから選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5から7員炭素環またはヘテロ環を形成し；および、

R_8 および R_9 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルおよびハロゲンから各々独立して選択される）以外であり；

(8) 該三環部分が、

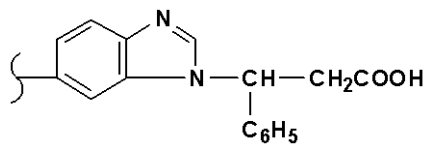
【化 22】



である場合、

a) Zは、

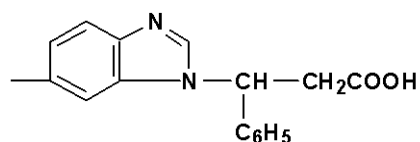
【化 2 3】



またはそのホモログ以外であり、

b) Zが、

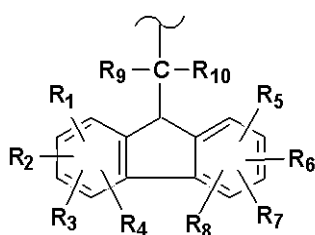
【化 2 4】



またはそのホモログである場合、 R_{11} はH以外であり；あるいは、

(9) 該三環部分が、

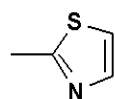
【化 2 5】



である場合、

a) Zは、置換または無置換の

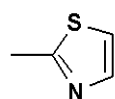
【化 2 6】



以外、あるいは

b) Zが置換または無置換の

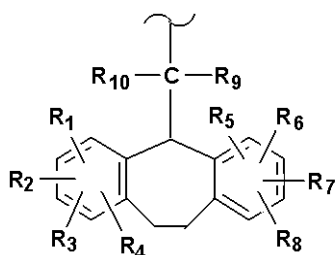
【化 2 7】



である場合、 R_9 および R_{10} の少なくとも1つはH以外、および/または、 R_{11} はH以外であり；

(10) 該三環部分が、

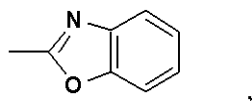
【化 2 8】



である場合、

a) Zは、

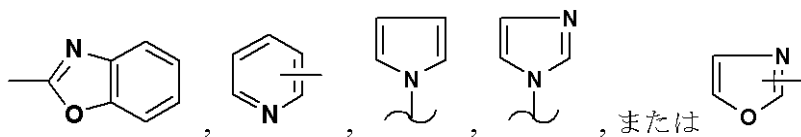
【化 2 9】



以外であり、

b) Zが、

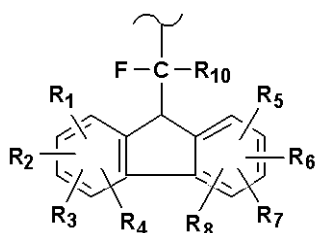
【化 3 0】



である場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_9 および R_{10} のうちの1つはH以外であり；

(11) 該三環部分が、

【化 3 1】



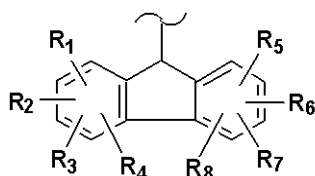
である場合、

a) Zはヘテロアリール以外であり、または、

b) Zがヘテロアリールである場合、 R_{11} はH以外、および/または、 R_{10} はH以外であり；あるいは、

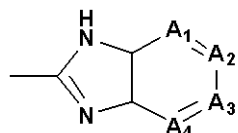
(12) 該三環部分が、

【化 3 2】



である場合、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、

【化 3 3】

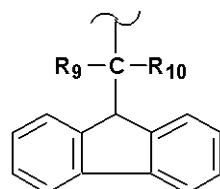


(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は、 CR_a またはNから選択され、ここで R_a はHまたは置換基である)

以外であり；あるいは、

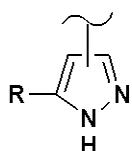
(13) 該三環部分が、

【化 3 4】



である場合、Zは、

【化 3 5】

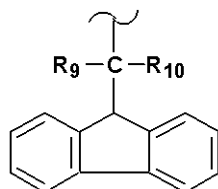


(式中、Rは、 C_1 - C_6 アルキルまたはアリールアルキルまたはそのホモログにより適宜置換された C_3 - C_6 シクロアルキルである)

以外であり、

(14) 該三環部分が、

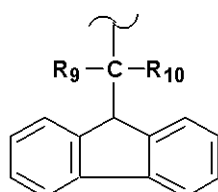
【化 3 6】



であり、Zが該環中にN原子を有するヘテロアリールまたはヘテロサイクリルである場合、該ZヘテロアリールまたはヘテロサイクリルはR'A基で置換されず、ここでR'は適宜置換したヘテロ環またはフェニルであり、Aは $(CH_2)_{0-2}(O)_{0 \text{ または } 1}$ または $(CR^3R^4)_{0 \text{ または } 1}NR^5(CO)_{0 \text{ または } 1}$ であり、ここで R^3 、 R^4 =Hあるいは $R^3 + R^4$ -イミノであり、および R^5 =Hまたはアルキルであり、

(15) 該三環部分が、

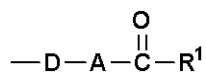
【化 3 7】



である場合、

Zは、N、O および/またはSを有する5-7員ヘテロ環以外であり、ここでヘテロ環は、

【化 3 8】



(式中、Dは ^{1-4}C アルキレン、OまたはSであり、

Aは3から7炭素環または、N、O および/またはSを有する5から7員ヘテロ環であり、

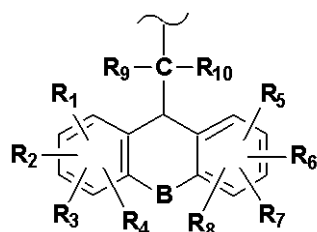
R^1 はOH、アルコキシ、または $NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 R^{10} および R^{11} はHまたはアルキルであることができる)

により置換されており、および/または、

Zは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ、トリハロメチル、CN、または NO_2 であることができる、1から3の基により適宜置換される場合もあり；あるいは、

(16) 該三環部分が、

【化 3 9】



(式中、BはOまたはSである)

a) Zは適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニル以外であり、

b) あるいは、Zが適宜置換したジヒドロフリルまたは適宜置換したジヒドロチエニルである場合、

1) R₉および/またはR₁₀の少なくとも1つはH以外であり、あるいは

2) R₁₁はHまたは低級アルキル以外である。]

【請求項 2】

J₁がO、S、SO、SO₂または結合である、請求項1に記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

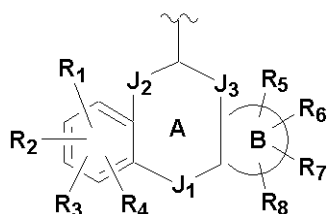
【請求項 3】

Bがアリールまたは置換アリールで置換されたピリジニル環である、請求項1から2のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

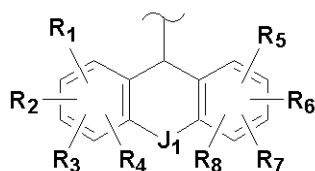
【請求項 4】

該三環部分：

【化 4 0】



が、

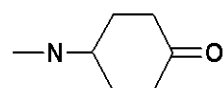


である、請求項1から2のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R₅、R₆、およびR₇が各々水素であり、R₈が水素、ヒドロキシル、CF₃、アルコキシ、ハロゲン、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルオキシアルキルオキシ、アルキルアミノ、ヘテロシクロ、アリールアルキルアミノ、アルコシアリールアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

【化 4 1】

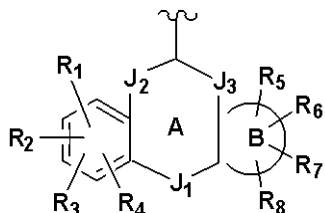


アルコシアリール、アリール、トリフルオロメトキシアリール、カルボキシアリール、ハロアルキル、ジアルキルアミノアリール、ナフチル、アルキルフェニル、CF₃アリール

、アルキルカルボニルアミノアリール、ジアルキルアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルアミノアリール、アルキルスルフォニルアミノアリール、アリールアリール、アルキルスルフォニルアリール、アミノアリール、アリールアルキルオキシアリールシアノアリール、およびアルキルアリールから選択される、請求項1から4のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステロマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

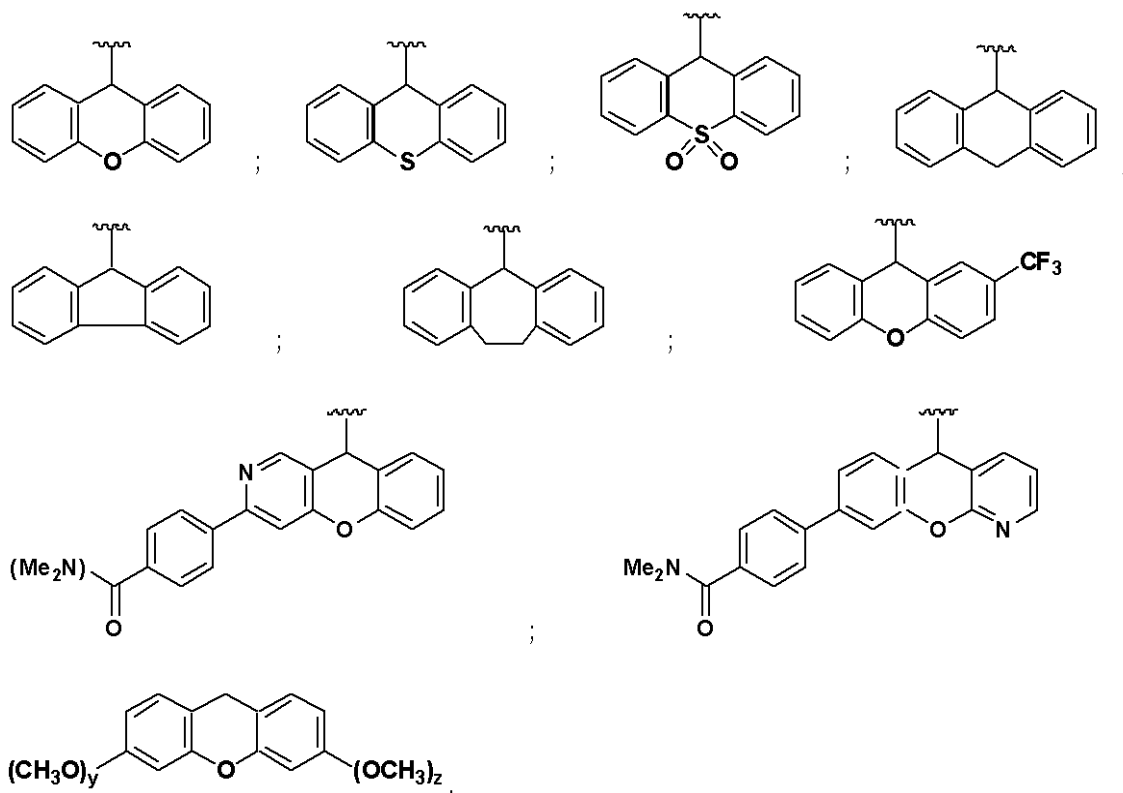
【請求項 6】

【化 4 2】



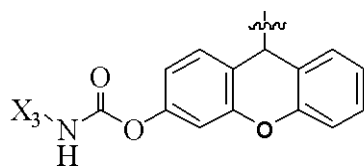
が、

【化 4 3】



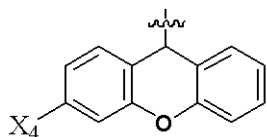
(式中、 z は0または1、 y は0または1である)；

【化 4 4】



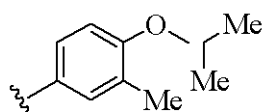
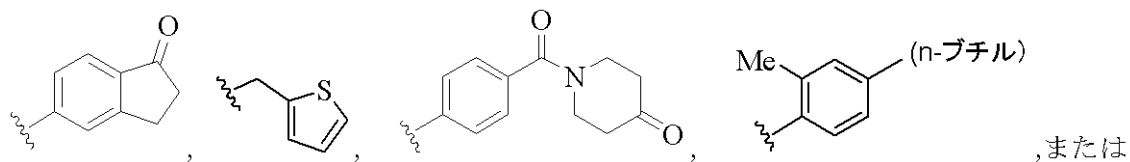
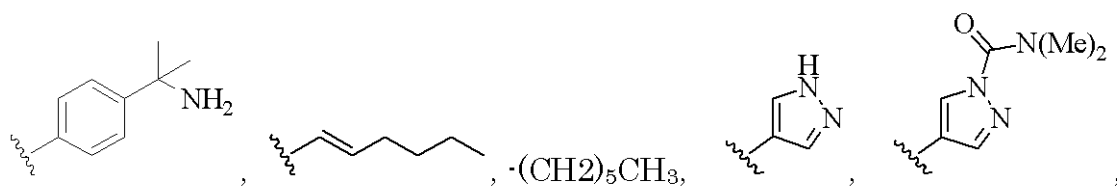
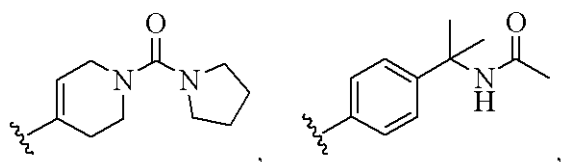
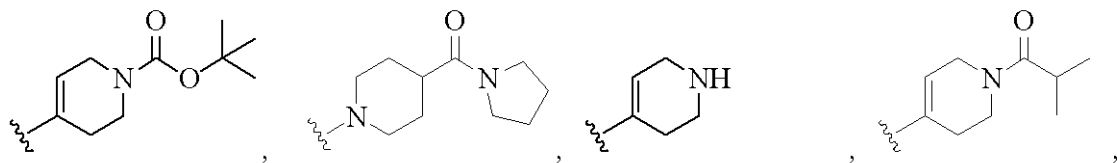
[式中、 X_3 はベンジル、 $(CH_2)_3CH_3$ 、エチル、 CH_2 (2-フリル)、シクロヘキシル、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_2$ (フェニル)、 CH_2 (2-チエニル)、 CH_2 (4-フルオロフェニル)、*tert*-ブチル、 $CH(C H_3)$ エチル、 $(CH_2)_2$ (4-メトキシフェニル)、4-メトキシフェニル、または CH_2 (シクロヘキシル)である]；

【化 4 5】



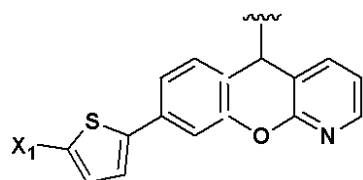
[式中、 X_4 は NHC(O)O (シクロヘキシル)、 NHC(O)O (メチル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 C(O)NHCH_2 (フェニル)、 C(O)CH_3 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{CH}_2)(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{CH}_2)(\text{N-ピロリジニル})$ 、

【化 4 6】



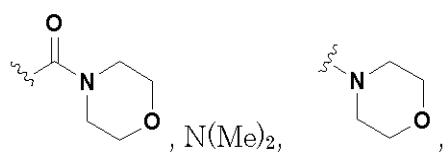
である] ;

【化 4 7】



(式中、 X_1 は、 CO_2H 、

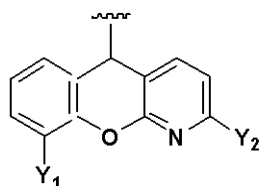
【化 4 8】



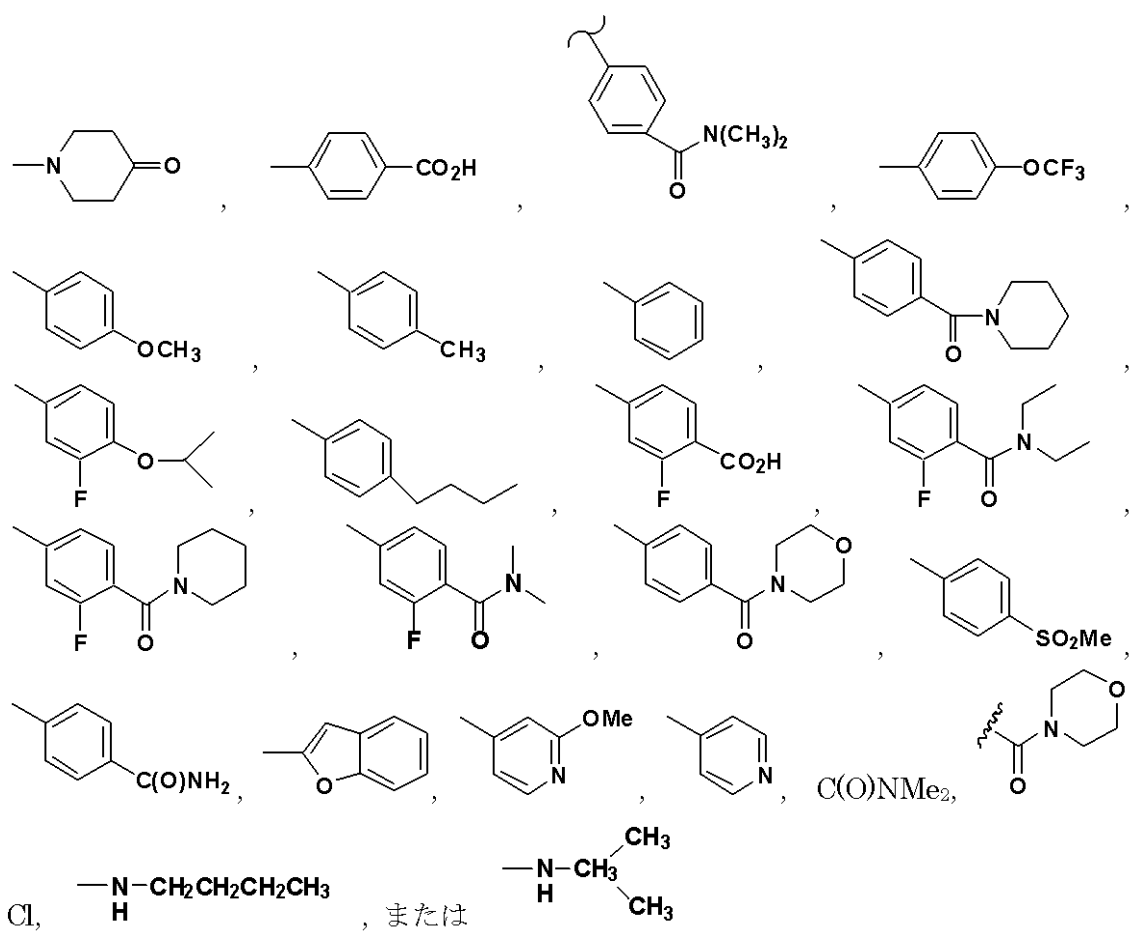
または C(O)CH_3 である) ;

Clc1ccc2c(c1)oc3cc(Cl)nc3c2

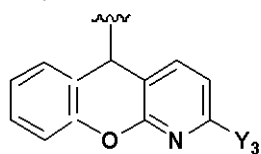
【化 5 0】



【化 5 1】

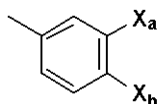


【化 5 2】



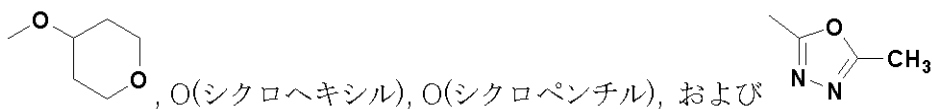
[式中、 Y_3 は、

【化 5 3】



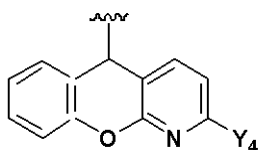
であり、 X_a は水素またはフルオロであり、 X_b はシクロヘキシル、 $-O$ (イソプロピル)、ヒドロキシル、水素、 $-S$ (エチル)、 SO_2 (エチル)、 SO_2 (イソプロピル)、 $C(O)CH_3$ 、 $-O$ (n -プロピル)、 CH_2CO_2H 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 SO_2 (N -モルホリニル)、 $C(OH)Me_2$ 、 $SO_2NHCH_2CH_3$ 、 SO_2NH (シクロプロピル)、 SO_2NH (イソプロピル)、 $CH_2CO_2CH_3$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH(OH)$ (イソプロピル)、 $S(O)CH_3$ 、

【化 5 4】



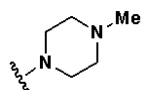
から選択される]；

【化 5 5】



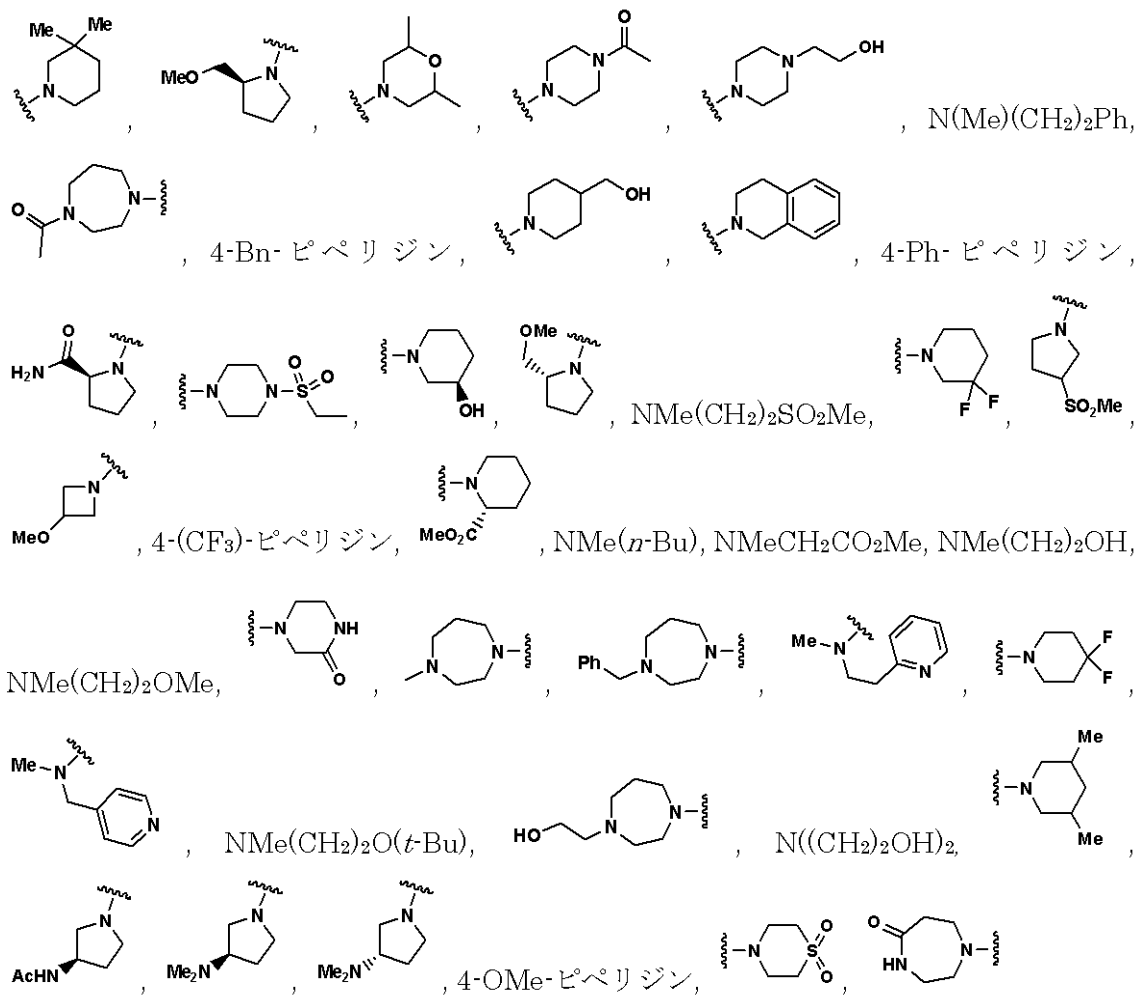
[式中、 Y_4 は NR_aR_b 、 NEt_2 、ピペリジン、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、ピロリジン、 $NHMe$ 、 $NMe(n-Pr)$ 、 $NMe(Bn)$ 、

【化 5 6】

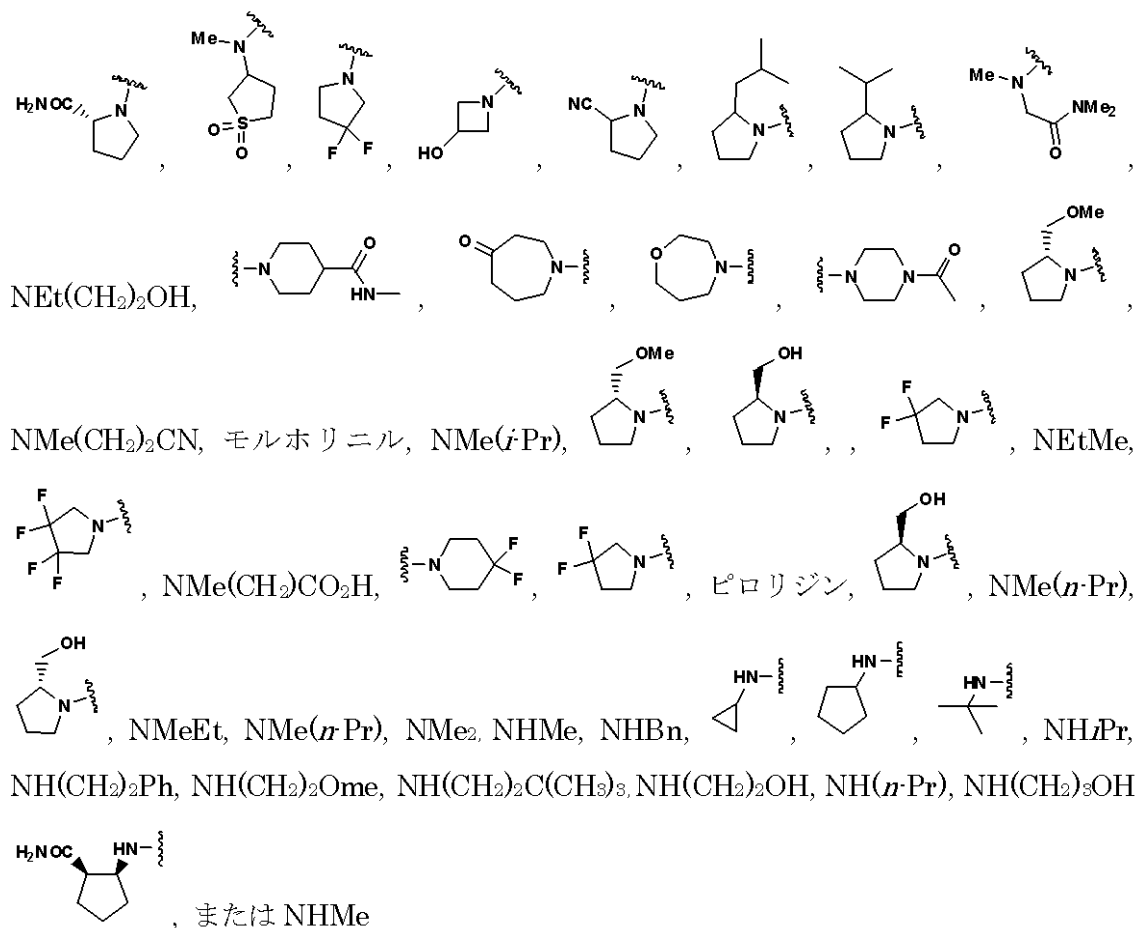


モルホリン、 $NMe(i-Pr)$ 、 NEt_2 、 NMe_2 、ピペリジン、 NEt_2 、 NEt_2 、ピペリジン、ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CN$ 、4-Me-、ピペリジン、4-OH-ピペリジン、 $NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ 、

【化 57】

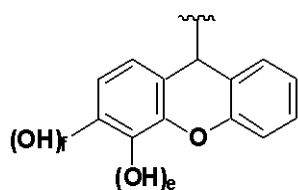


【化 5 8】



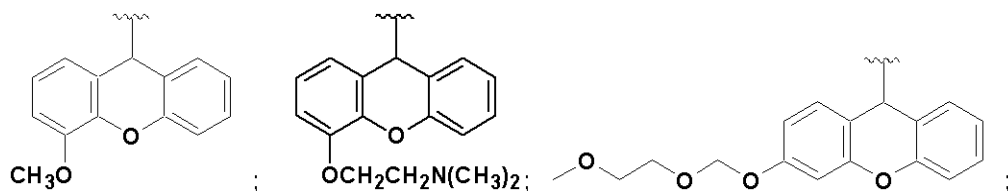
である] ;

【化 5 9】



(式中、eは0または1であり、fは0または1であり、但し、eおよびfのうち1つだけが1であり得る) ;

【化 6 0】

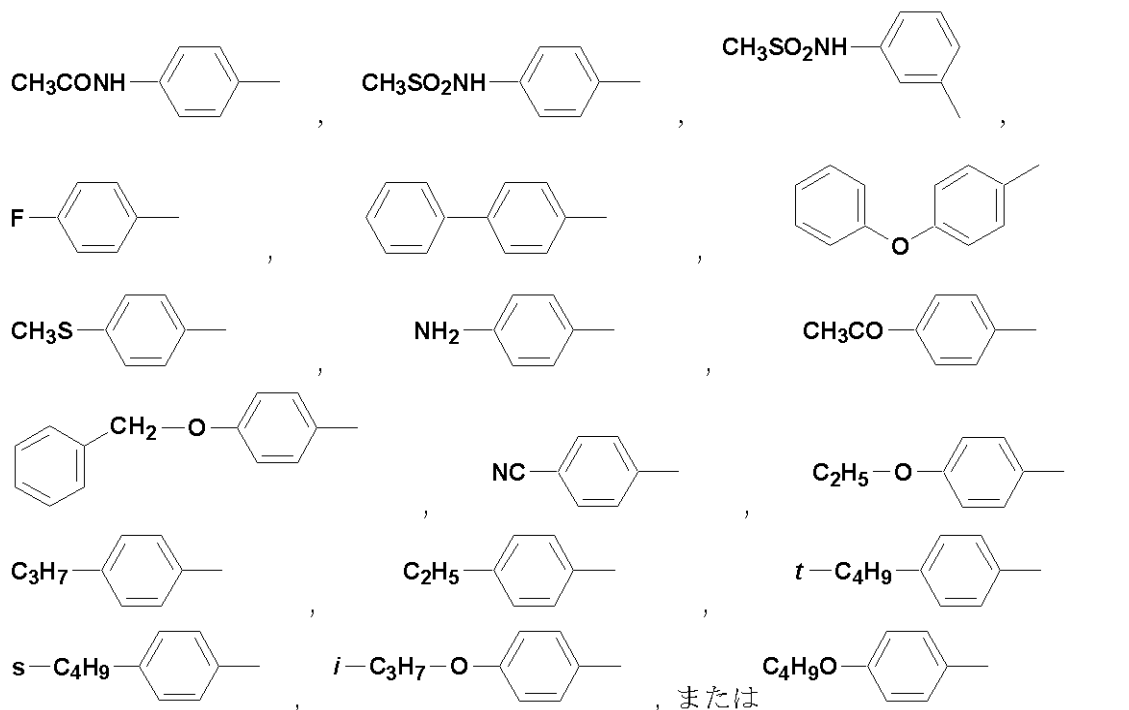


【化 6 1】



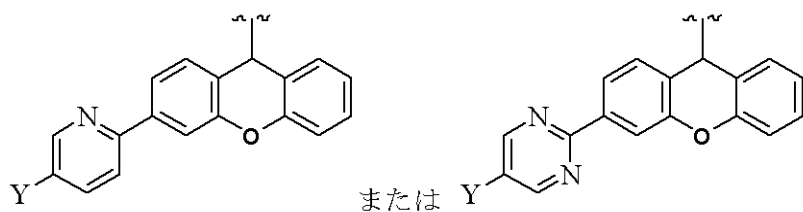
CC(N)Cc1ccccc1, CNCCc1ccc(OC)cc1, CN1CCNCC1,
c1ccccc1CC, C1CCNCC1, C1CCNCC1, C1CC2(C1)OCCO2,
C1CCNCC1, COc1ccc(CN)cc1, C1CCN1, CN(C)CCOC, C1CCNCC1,
C1CCN(C1)Cc2ccccc2, CN(C)C, CN1CCCC1C, CN(C)Cc1ccccc1,
Nc1ccccc1Cl, CN(C)c1ccc(C)cc1, c1ccc2ccccc2c1, Cc1ccc(Cl)cc1,
Cc1ccc(C)cc1, Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1, Cc1ccc(Cl)cc1,
CC(=O)Nc1ccc(C)cc1, COc1ccccc1C, c1ccc2ccccc2c1C, Cc1ccncc1,
Cc1cc(C)cc(C)c1, Oc1ccccc1C, Oc1ccc(C)cc1, Oc1ccc(C)cc1,
CCOC(=O)c1ccc(C)cc1

【化 6 3】



である) ; および、

【化 6 4】



[式中、Yは C_{1-6} アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 COOH 、または OC_{1-6} アルキルである] ;

である、請求項1に記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

R_9 および R_{10} が、水素、アルキル、および置換アルキルから各々独立して選択されるか ; あるいは結合する原子とともに、 R_9 が R_{10} と一緒になって C_{3-6} シクロアルキルを形成し ; および、

R_{11} が水素である、

請求項1から6のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

Zが、5から6員ヘテロアリール基またはヘテロシクロ基であり、各基は同一または異なる、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR^c 、 NR^aR^b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 CO_2R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{S})\text{OR}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{pR}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択される、1、2または3の基で置換されており ;

R^a および R^b は同一または異なって、各々、(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか ; または(

ii) 可能なら結合する原子とともに R^a が R^b と一緒になってヘテロアリール環またはヘテロシクロ環を形成し; および、

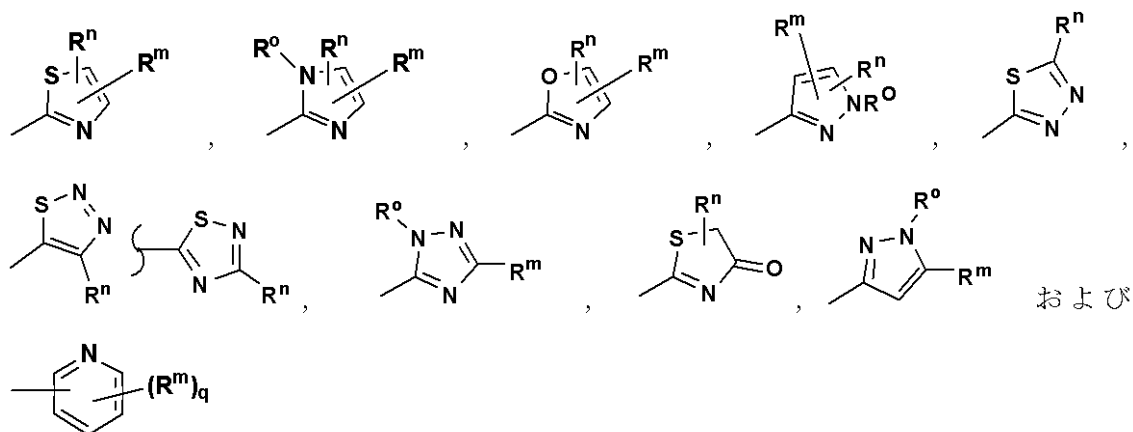
各々の R^c が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから独立して選択される、

請求項1から7のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

Zが:

【化 6 5】



から選択され;

R^m および R^n が、同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、アルコキシ、 $-\text{COR}_1^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_1^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、置換アルキル、アリール-NHC(O)-アリール、アリール、アリールアルキル、 CH_2OH 、 $-\text{SR}_1^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_1^c$ 、 $\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 CH_2F 、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、および、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子を有する5から7員ヘテロアリールから独立して選択され;

R^o が水素または C_{1-6} アルキルであり;

R_1^a および R_1^b が、同一または異なって、各々、水素、アルキル、置換アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択されるが、但し、 R_1^a および R_1^b は両方ともがアルコキシ、アミノ、または置換アミノではなく;

あるいは R_1^a および R_1^b が、可能なら結合している窒素と一緒に、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する、5、6または7員ヘテロアリール環あるいはシクロヘテロアルキル環を形成し;

R_1^c がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択され; および、

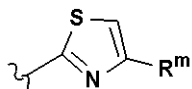
qが1または2である、

請求項1から8のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

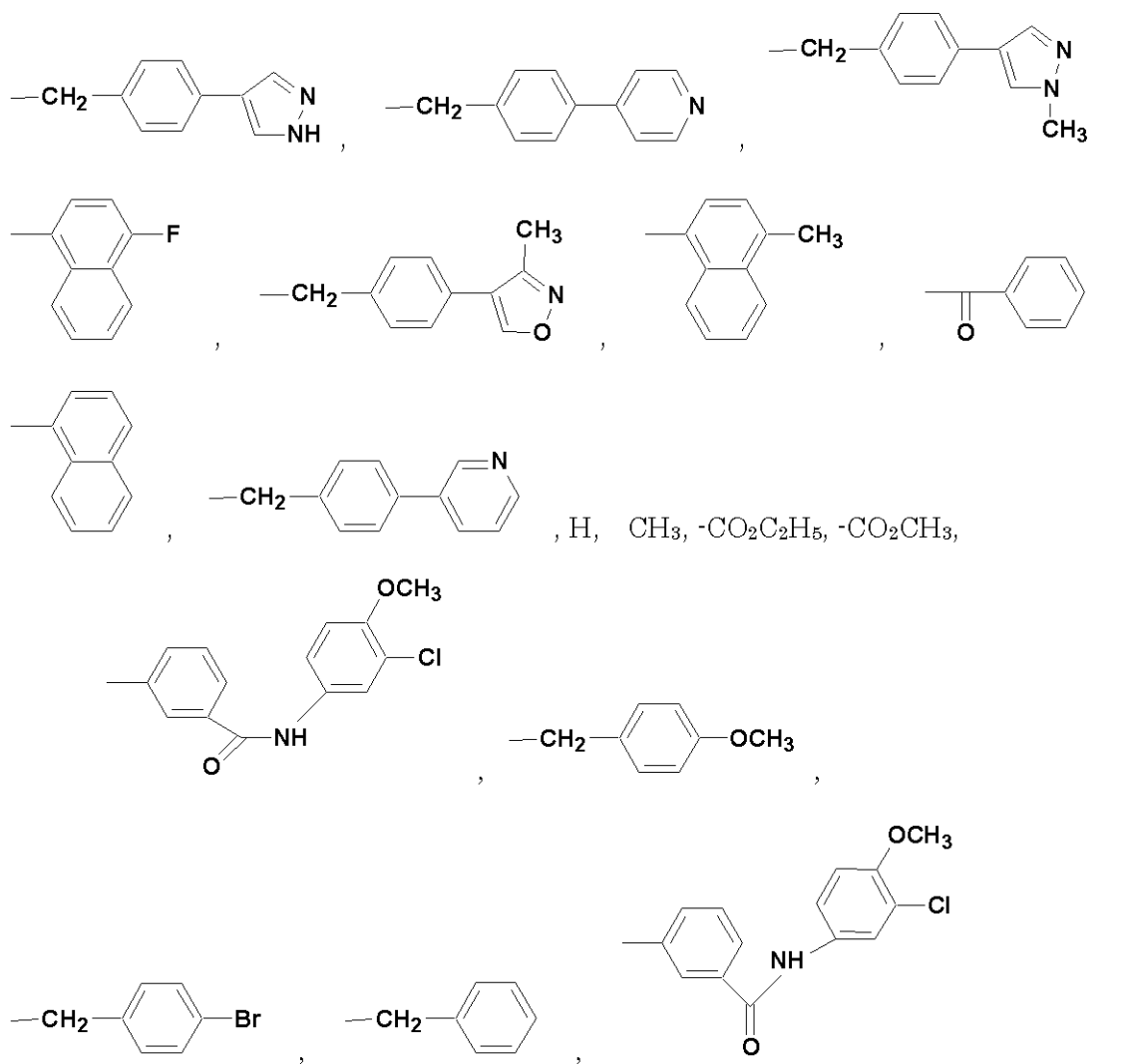
【請求項 10】

Zが、

【化 6 6】



[式中、 R^m は、
【化 6 7】

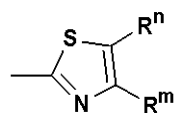


であり；

R^n は $S(CH_3)$ 、 $S(O)(CH_3)$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、および CH_3 である]であり；

Zが、

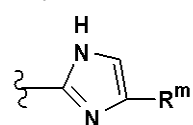
【化 6 8】



(式中、 R^n は CH_3 、 R^m は CH_3 である) であり；

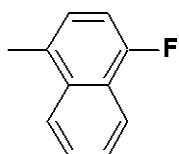
Zが、

【化 6 9】



(式中、 R^m は、

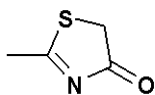
【化 7 0】



またはHである)であり;

Zが、

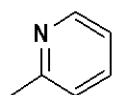
【化 7 1】



であり;

Zが、

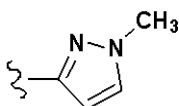
【化 7 2】



であり;

Zが、

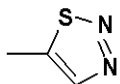
【化 7 3】



であり;

Zが、

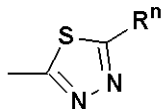
【化 7 4】



であり;

Zが、

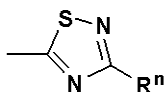
【化 7 5】



[式中、 R^n は CH_3 、H、 CF_3 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHEt$ 、 CH_2OH 、S(メチル)、N(メチル) $_2$ 、 CH_2F 、シアノ、エチル、またはシクロプロピルである]であり;あるいは、

Zが、

【化 7 6】



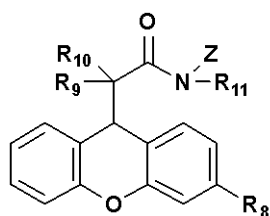
(式中、 R^n は CH_3 またはHである)である、

請求項1から9のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

構造:

【化 7 7】



[式中、

R_8 はヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-NHC(O)NR_{14}R_{15}$ 、または $-NHC(O)R_{15}$ であり；

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々、(i) 水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $-S(O)_pR_{17}$ 、 $-NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか；あるいは、(ii) 結合している原子とともに、 R_9 および R_{10} が一緒になって、カルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し；

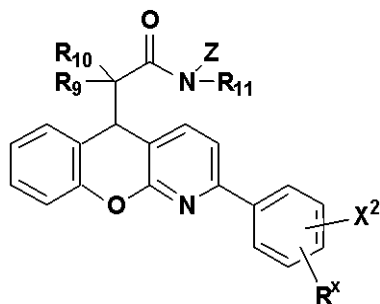
R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；および、

Z は、炭素原子を介してN原子に結合しているヘテロアリール環である]
を有する請求項1、2、4、または5から10のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

構造：

【化 7 8】

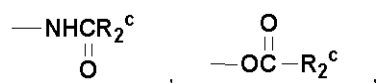


[式中、

X^2 はハロゲン、アルコキシ、H、またはアルキルであり；

R^x はH、 $C(O)NR_2^aR_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、

【化 7 9】



$-NHSO_2R_2^c$ 、アリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、アシルまたはシアノであり；

R_2^a および R_2^b は同一または異なって、各々、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、水素、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択されるか；

あるいは、 R_2^a および R_2^b は、可能なら結合している窒素と一緒に、N、O、またはSであり得る1、2または3のヘテロ原子を有する5、6または7員ヘテロアリール環あるいは

シクロヘテロアルキル環を形成し；

R_2° は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから独立して選択され；

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択されるか；あるいは(ii)結合している原子とともに、 R_9 および R_{10} が一緒になって、カルボニル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し；および、

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから独立して選択される]

を有する請求項1、2、3、または5から10のいずれか一つに記載の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項13】

内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、新生物疾患（腫瘍性疾患）および代謝性疾患から選択される疾患または障害の治療剤の製造における、請求項1から12のいずれか一つに記載の化合物の使用。

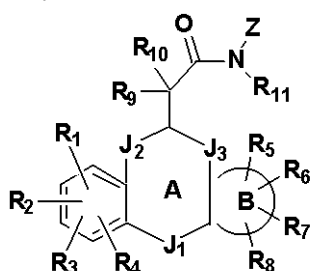
【請求項14】

請求項1から12のいずれか一つに記載の化合物およびその医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項15】

式(1)の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその互変異性体、またはそのプロドラッグエステル、あるいはその医薬的に許容される塩；

【化80】



I

[式中、

Zはヘテロシクロおよびヘテロアリールから選択され；

Aは5から8員炭素環および5から8員ヘテロ環から選択され；

Bはシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロ環、およびヘテロアリール環から選択され、ここで該B環は該A環に縮合しており、該B環は、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 から独立して選択される、同一または異なる1から4の基により適宜置換されており；

J_1 、 J_2 、および J_3 は同一または異なって、各々、独立して $-A_1QA_2-$ であり；

Qは、独立して各々、結合、O、S、 $S(O)$ および $S(O)_2$ から選択され；

A_1 および A_2 は同一または異なって、各々、結合、 C_{1-3} アルキレン、置換 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、および置換 C_{2-4} アルケニレンから独立して選択されるが、但し A_1 および A_2 は、環Aが5から8員炭素環または5から8員ヘテロ環であるように選択され；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は同一または異なって、各々、(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ニトロ、シアノ、 OR_{12} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 $C(=O)OR_{12}$ 、 CO_2R_{12} 、 $C(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-O-C(=O)OR_{12}$ 、 $NR_{12}C(=O)R_{13}$ 、 $NR_{12}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{12}C(S)OR_{13}$ 、 $S(O)pR_{16}$ 、 $NR_{12}SO_2R_{16}$ 、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルキルオキシアルキルオキシ、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリーールおよびヘテロアリーールから独立して選択され；および/または(ii)可能なら、 R_1 から R_8 の各々は、隣接する原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒にあって、縮合環を形成し；および/または(iii)可能なら、 R_1 から R_8 のいずれか一つは、同一原子上にある R_1 から R_8 のいずれか一つと一緒にあって、オキソ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロ基を形成し；

R_9 および R_{10} は同一または異なって、各々は(i)水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリーールおよびヘテロアリーールから独立して選択されるか；または(ii)可能なら、 R_9 および R_{10} は、一緒になってオキソ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロシクロ基を形成し；

R_{11} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクロおよびシクロアルキルから選択され；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} および R_{15} は同一または異なって、各々は(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロから独立して選択され；または(ii)可能なら R_{12} は R_{13} と一緒にあって、および/または、可能なら R_{14} は R_{15} と一緒にあって、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロ環を形成し；

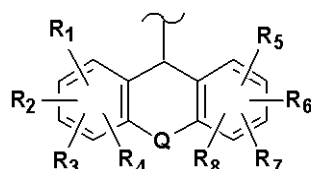
R_{16} および R_{17} は同一または異なって、各々、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロから独立して選択され；および、

p は0、1または2であるが、

但し、

(1) 式(1)化合物の該三環部分が、

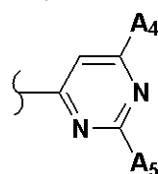
【化 8 1】



(式中、 Q は0であり、 R_1 から R_8 は各々Hである)である場合、

(a) Z は

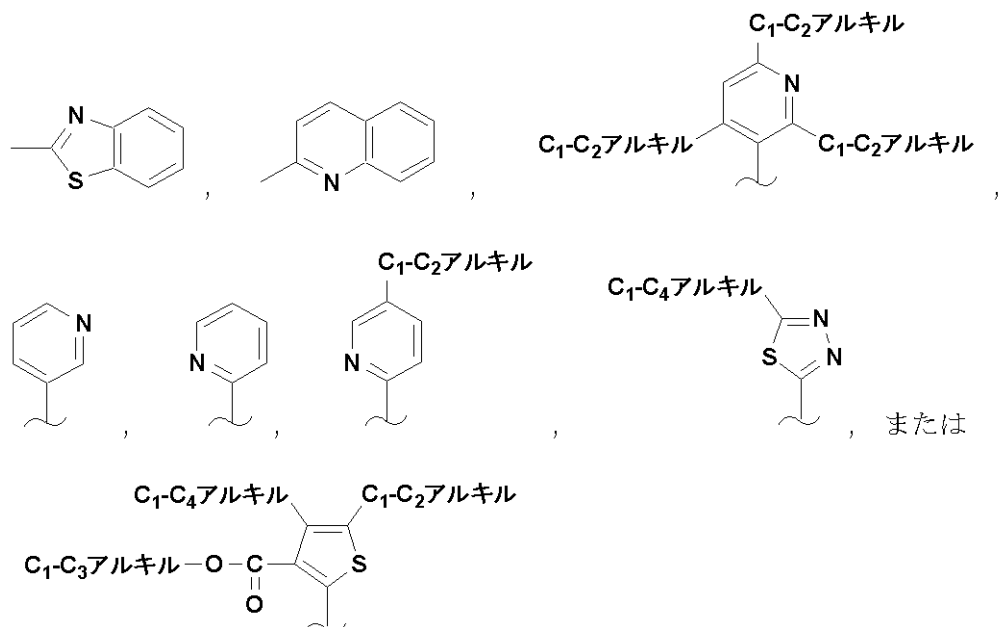
【化 8 2】



(式中、 A_4 および A_5 は同一または異なって、独立してHまたは C_1 - C_2 アルキル-である)以外であるか；あるいは、

(b) Z は、

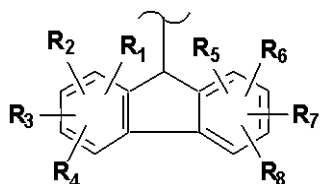
【化 8 3】



以外であり、

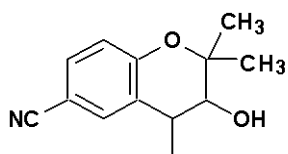
(2) 該三環部分が、

【化 8 4】



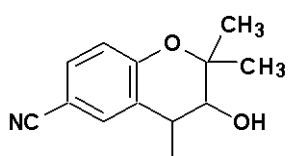
(式中、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、Z は、

【化 8 5】



以外であるか、あるいは、Z が、

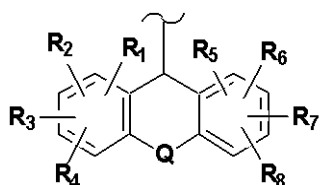
【化 8 6】



である場合、 R_{11} は置換 C_1-C_2 -アルキレン以外であり、

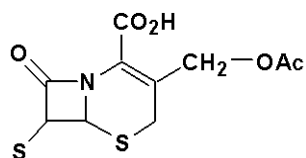
(3) 該三環部分が、

【化 8 7】



(式中、Q は S または SO_2 であり、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、Z は、

【化 8 8】

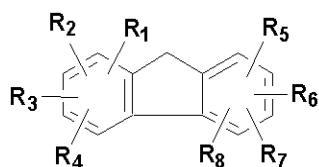


;

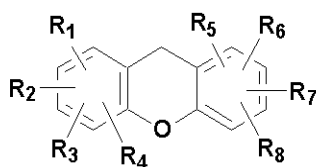
以外であり、

(4) 該三環部分が、

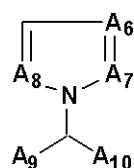
【化 8 9】



または

(式中、 R_1 から R_8 は各々 H である) である場合、Z は、

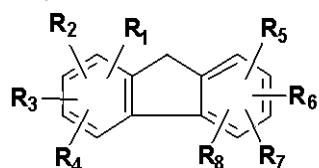
【化 9 0】

(式中、 A_6 、 A_7 および A_8 は独立して N または CH であり、 A_9 は $-(CH_2)_d-A_{11}$ であり、 d は 0 から 4 であり、 A_{11} は OH、 CO_2H 、5-テトラゾリル、 $-COO(C_1-C_4 \text{ アルキル})_{n_a}$ または $CN-$ 、 n_a は 0 から 4 であり、および、 A_{10} は C_4-C_7 直鎖アルキルである)

以外であり、

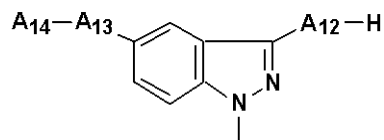
(5) 該三環部分が、

【化 9 1】

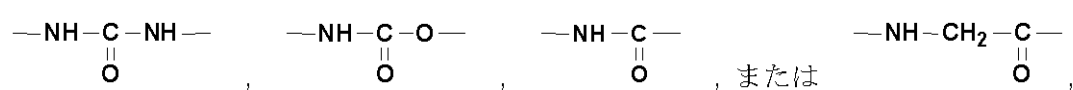


である場合、Z は、

【化 9 2】

(式中、 A_{12} は O または S であり、および、 A_{13} は O または NH、

【化 9 3】



であり、ここで、最後の 3 つの基は N 原子を介して芳香環に結合しており、

 A_{14} は H、

アルキル、

C₃-C₇ シクロアルキル、

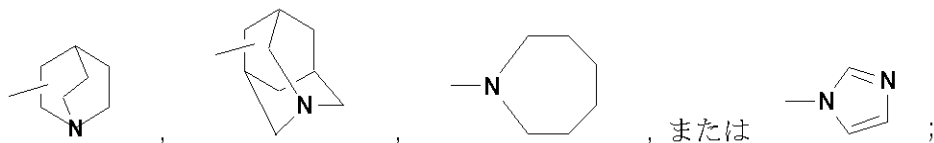
フェニル、ナフチル、アントラニルまたはフルオレニル 適宜置換、あるいは、

キノリン-2-イルメトキシまたはピリジン-イルメトキシである)

以外であり;あるいは、

Zは、

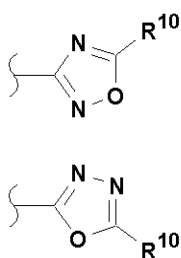
【化 9 4】



以外であり;あるいは

Zは、

【化 9 5】

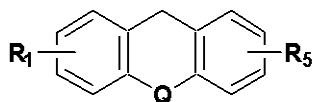


(式中、R₁₀は非芳香アザサイクリック環基または非芳香アザピサイクリック環基である

) 以外であり;

(6) 該三環部分が、

【化 9 6】

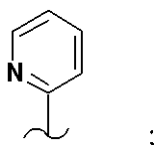


であり、

Qが-O-、-S-、-C(R₃R₄)-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂-(C=O)-、-(C=O)-CH₂-、CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH(R₅)CH₂-、-CH₂CH(R₅)-、-(C=O)-、または-(S=O)-であり、ここで、R³およびR⁴は、独立して水素またはC₁₋₇-アルキルであり; および、R₅はC₁₋₇-アルキルまたはフェニルである場合;

Zは、

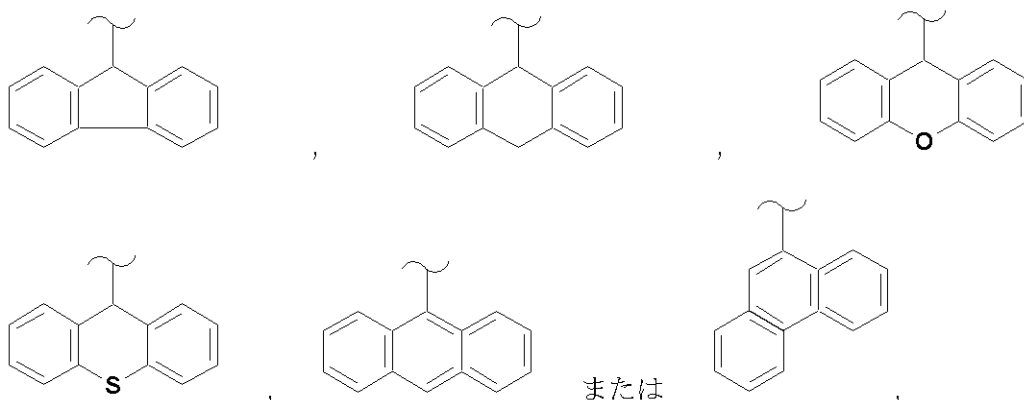
【化 9 7】



以外であり;あるいは、

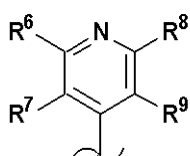
(7) 該三環部分が、

【化 9 8】



である場合、Zは、

【化 9 9】



(式中、

R_6 および R_7 は、 C_1 - C_6 アルキル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_6 アルキル、ニトロ- C_1 - C_6 アルキル、シアノ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカノイル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシカルボニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルキルチオ- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフィニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_2 アルカンスルフォニル- C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、1から5のハロゲン原子を有するハロ- C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから、各々独立して選択されるか;あるいは、

R_6 および R_7 は、一緒になって、OおよびSから選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和の5から7員炭素環またはヘテロ環を形成し;および、

R_8 および R_9 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルおよびハロゲンから、各々独立して選択される)以外である]。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

抗高脂血症剤は、ACAT阻害剤、例えば、Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); 「The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters」, Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Ireland). 137(1), 77-85 (1998), 「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; 「RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor」, Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996); 「ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals」, Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.

; 「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」, Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. 1(3), 204-25 1994); 「Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity」, Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. 8(6), 359-62 (1995)に開示されているもの、あるいはTS-962(アセトアミド、N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-) (大正製薬株式会社)であってもよい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/075543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/46 C07D405/12 C07D417/12 C07D417/14 C07D491/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/053342 A (OSI PHARM INC [US]; BLOXHAM JASON [GB]; BORZILLO GARY V [US]; COLLINGT) 18 May 2006 (2006-05-18) claim 23	1, 2, 26, 27
X	WO 2005/115977 A (TANABE SEIYAKU CO [JP]; MORITANI YASUNORI [JP]; FURUKUBO SHIGERU [JP];) 8 December 2005 (2005-12-08) example 280 claim 33	1, 2, 23-27
X	US 5 453 421 A (ATWAL KARNAIL S [US] ET AL) 26 September 1995 (1995-09-26) example 7 --/--	1, 2, 26, 27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 February 2008		Date of mailing of the international search report 07/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/075543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 July 2007 (2007-07-05), XP002470068 retrieved from STN Database accession no. 2007:726515 abstract & JP 2007 169270 A (TANABE SEIYAKU CO) 5 July 2007 (2007-07-05)</p>	1,2,26, 27
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 February 2002 (2002-02-20), XP002470069 retrieved from STN Database accession no. 2002:130851 abstract & M. A. KHAN ET AL.: "Synthesis of some new tetrahydrocarbazole derivatives as possible antibacterial agents" INDIAN JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 11, no. 2, 2001, pages 112-114, R.S. VERMA, LUCKNOW; IN</p>	1,2,27
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 May 1984 (1984-05-12), XP002470070 retrieved from STN Database accession no. 1978:62329 abstract & N. LATIF ET AL.: "Cyano esters and malononitriles. IV. Cyano(fluorenyl)acetohydrazides and fluorenylpyrazolones" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 30, no. 10, 1977, pages 2255-2262, Csiro Publishing, Collingwood, Vic.; AU</p>	1,2,27
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 May 1984 (1984-05-12), XP002470071 retrieved from STN Database accession no. 1970:109347 abstract & B. A. LEWIS ET AL.: "Semisynthetic cephalosporins. II. Structure-activity studies in 7-acylaminocephalosporanic acids derived from dicarboxylic acids" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY., 1969, pages 109-114, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC.; US</p>	1,2,27

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/075543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 May 1984 (1984-05-12), XP002470072 retrieved from STN Database accession no. 1970:12746 abstract & JP 44 024787 B (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 October 1969 (1969-10-30)	1,2,27
A	WO 2006/076509 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; YANG BINGWEI VERA [US]) 20 July 2006 (2006-07-20) page 1, paragraph 2 page 10, paragraph 17 examples	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/075543

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006053342	A	18-05-2006	AR EP	051669 A1 1828144 A2
				31-01-2007 05-09-2007
WO 2005115977	A	08-12-2005	AR EP	049430 A1 1748980 A1
				02-08-2006 07-02-2007
US 5453421	A	26-09-1995	AU CA EP JP	4624193 A 2105958 A1 0587188 A2 6211761 A
				17-03-1994 12-03-1994 16-03-1994 02-08-1994
JP 2007169270	A	05-07-2007	NONE	
JP 44024787	B		NONE	
WO 2006076509	A	20-07-2006	EP	1841750 A1
				10-10-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 277/56	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 491/052	(2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖
- (72)発明者 デイビッド・エス・ウェINSTAイン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ゴン・フア
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジンウ・ドゥアン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ビンウェイ・ベラ・ヤン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ビン・チェン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ビン・ジャン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アーサー・エム・ピー・ドウェイコ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロピンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C033 AD09 AD15 AD16 AD17
4C050 AA01 AA07 BB07 CC18 DD10 EE01 FF02 GG01 GG02 GG03
GG04 HH01 HH02 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB09 CC62 CC79 CC92 CC95 DD12
DD25 DD29 DD47 DD62 DD67 DD79 EE01
4C072 MM08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC82 BC85 CB22 GA02 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA59
ZA66 ZA89 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC03 ZC21 ZC41
ZC42

【要約の続き】

5から8員ヘテロ環であり;Bはシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロ、またはヘテロアリール環であり、ここで各環は隣接原子上のA環に縮合しており、Rから独立して選択される同一または異なる1から4の基により適宜置換されている、非ステロイド化合物を提供する。