

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6101343号
(P6101343)

(45) 発行日 平成29年3月22日 (2017. 3. 22)

(24) 登録日 平成29年3月3日 (2017. 3. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 2 1

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/433 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 15 (全 265 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-509093 (P2015-509093)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月24日 (2013. 4. 24)
 (65) 公表番号 特表2015-514806 (P2015-514806A)
 (43) 公表日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/037884
 (87) 国際公開番号 W02013/163241
 (87) 国際公開日 平成25年10月31日 (2013. 10. 31)
 審査請求日 平成28年1月29日 (2016. 1. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/638, 567
 (32) 優先日 平成24年4月26日 (2012. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (73) 特許権者 300013144
 ユニヴェルシテ・ドゥ・モントリオール
 カナダ・H3C・3J7・ケベック・モン
 トリオール・ブルヴァール・エドゥアール
 ルーモンブティ・2900
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦

最終頁に続く

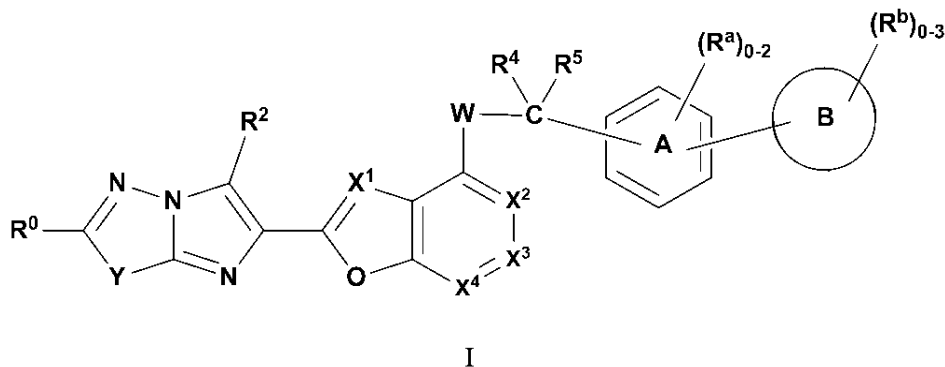
(54) 【発明の名称】 血小板凝集を治療するためのプロテアーゼ活性化受容体4 (PAR4) 阻害剤としてのイミダゾ
 チアジアゾールおよびイミダゾピリダジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中:]

WはOまたはSであり;

 R^0 は R^1 または R^{1a} であり;YはSまたは $-CR^8=CR^9-$ であり; R^1 は:

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_2 - C_3$ アルケニル、
 $C_2 - C_3$ アルキニル、
 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、
 テトラヒドロフラン-2-イル、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
 $C_1 - C_4$ アルキルNH-、
 ($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N-、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC
 1である)、
 ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ
 からなる群より独立して選択され；

R^{1a} は：

H、
 ハロ、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_2 - C_3$ アルケニル、
 $C_2 - C_3$ アルキニル、
 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、
 テトラヒドロフラン-2-イル、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
 $C_1 - C_4$ アルキルNH-、
 ($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N-、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC
 1である)、
 ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ
 からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 は：

H、
 ハロ、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、
 CN、および

OH

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つはH以外の基であり；

R^2 は：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

10

20

30

40

50

C_1-C_4 アルコキシ、および
シアノ

からなる群より選択され；

X^1 は CH 、 N または CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 は CR^3 または N から独立して選択され；

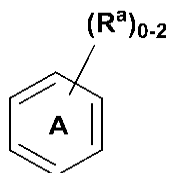
R^3 は H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、ハロ、 OH 、 CN 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 C_1-C_2 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_3 -アルキル（1～5個のハロゲンを含む）、ベンジルオキシ（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、 OH 、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、および- $(CH_2)_n^1$ -フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、 OH 、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より選択され；

10

R^4 および R^5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_3 アルコキシ- C_1-C_3 アルキルから独立して選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合する炭素と一緒になって C_3-C_7 シクロアルキル環を形成することができ；

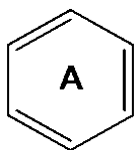
20

【化2】



は、フェニルまたは少なくとも1つの環原子が窒素である6員のヘテロアリール環であり、その

【化3】



30

環は0～2個の R^a 基で置換され；

B は C_6-C_{10} アリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N 、 O および S から選択される1～4個のさらなるヘテロ原子を含む）、および C_3-C_8 シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より選択され、それらのいずれもが0～3個の R^b 基で置換されており；

R^a は、各々、 H 、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される0～7個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

40

R^b は、各々、 H 、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキ

50

シカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、 C_6-C_{10} アリール、5～6員のヘテロアリール、4～10員のヘテロサイクリルオキシ、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシフェニル- C_1-C_4 アルコキシ、4～10員のヘテロサイクリルオキシおよび C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される0～7個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 は、独立して、各々、

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキレンオキシ- C_1-C_4 アルキレン、

C_2-C_4 アルケニル、

C_2-C_4 アルキニル、

- $(CR^{14}R^{14})_n$ -フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 OCF_2 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ - C_3-C_6 シクロアルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ -4～10員のヘテロサイクリル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ -5～10員のヘテロアリール（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

アミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

4～10員のヘテロサイクリル-カルボニル

からなる群より選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 は、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原

子（ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS（O）_pより選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～8員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、独立して、各々、H、 C_1-C_6 アルキルおよび-（ CH_2 ）フェニルからなる群より選択され；

R^{14} は、独立して、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコシカルボニルアミノ、（ C_6-C_{10} アリールカルボニルアミノ）、（5～10員のヘテロアリールカルボニルアミノ）および-（ CH_2 ）ⁿ¹-フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 OCHF_2 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より選択され；

R^{10} は、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、およびハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである）からなる群より選択され；

ⁿ¹は、各々、0、1、2、3、4または5より選択され；および

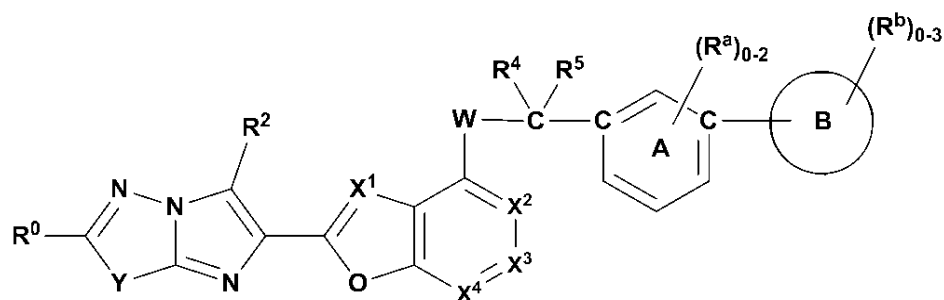
pは、各々、0、1または2より選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項2】

式IAA：

【化4】



IAA

で示される、請求項1に記載の化合物。

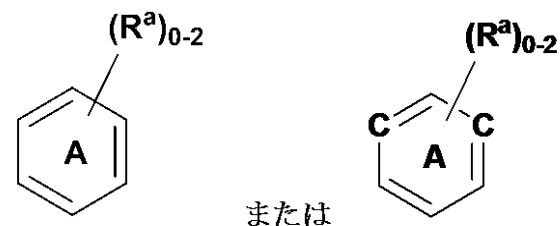
【請求項3】

WがOであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

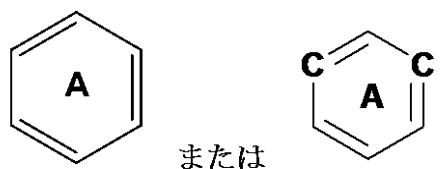
YがSまたは- $\text{CR}^8=\text{CR}^9$ -であり；

【化5】

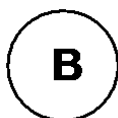


がフェニルまたは少なくとも1つの環原子が窒素である6員のヘテロアリール環であり、その

【化 6】

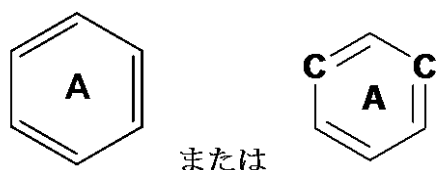
環が 0 ～ 2 個の R^a 基で置換され；

【化 7】



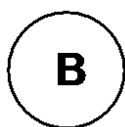
が

【化 8】



のメタ位に結合し、C₆ - C₁₀ アリール環、5 ～ 10 員のヘテロアリール環、4 ～ 10 員のヘテロサイクリル環または C₃ - C₆ 員のシクロアルキル環からなる群より選択され、ここで各

【化 9】

環が 0 ～ 3 個の R^b 基で置換され；R¹ が：

ハロ、

C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、

ハロ - C₁ - C₂ アルキル（1 ～ 5 個のハロゲンを含有し、ここでハロは F または Cl である）、および

C₁ - C₄ アルキルチオ

からなる群より選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ - C₁ - C₂ アルキル（1 ～ 5 個のハロゲンを含有する）、およびC₁ - C₄ アルキルチオ

からなる群より選択され；

R⁸ および R⁹ が：

H、

C₁ - C₄ アルキル、

ハロ、

10

20

30

40

50

$C_1 - C_4$ アルコキシ、
 CF_3 、
 CF_3O 、
 CHF_2 、および
 OH

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；

R^2 が：

H 、
ハロ、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、および
シアノ

10

からなる群より選択され；

X^1 が CH 、 N または CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 または N より独立して選択され；

R^3 が H 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3O 、 CHF_2O 、およびハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1 ~ 5 個のハロゲンを含む) からなる群より選択され；

R^4 および R^5 が H および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合する炭素と一緒になって $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

20

R^a が、各々：

H 、ハロ、 OCF_3 、 NR^6R^7 、 $OCHF_2$ 、1 ~ 5 個のフッ素で置換されるハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、 CF_3 、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
 OH 、
 CN 、
 NO_2 、
 $COOH$ 、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C(=O)NR^6R^7$ 、
 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、および
 $S(=O)_2NR^6R^7$

30

からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々：

H 、ハロ、 OCF_3 、 NR^6R^7 、 $OCHF_2$ 、1 ~ 5 個のフッ素で置換されるハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、 CF_3 、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
 OH 、
 CN 、
 NO_2 、
 $COOH$ 、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C(=O)NR^6R^7$ 、
 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、および
 $S(=O)_2NR^6R^7$

40

50

からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、

$C_1 - C_4$ アルキル、および

$-(CH_2)_n -$ フェニル

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子およびN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $-(CH_2)$ フェニルからなる群より独立して選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3、4および5より選択され；および

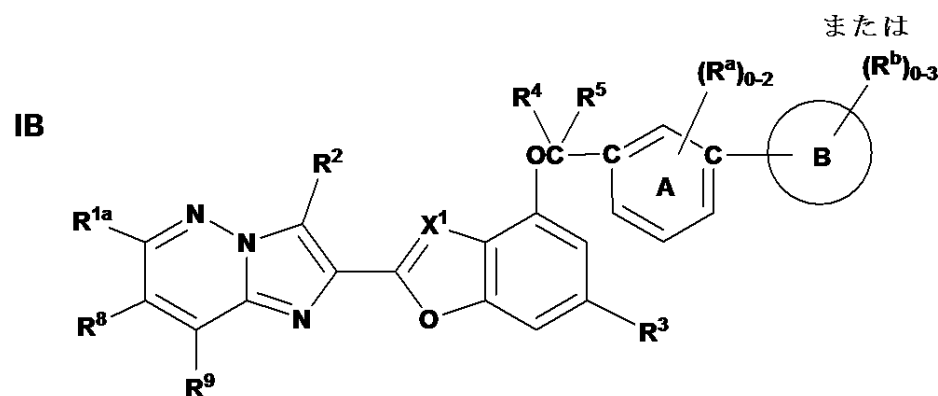
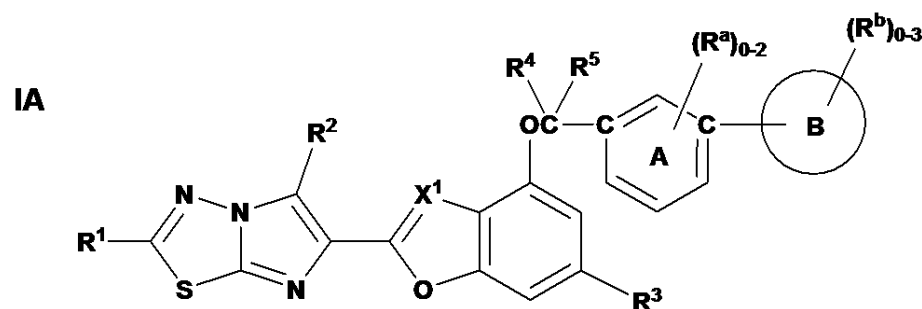
pが、各々、0、1および2より選択される

ところの請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

式IAまたはIB：

【化10】



で示される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

WがOまたはSであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは $-CR^8 = CR^9 -$ であり；

R^1 が：

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

ハロ-C₁-C₂ アルキル (1~5 個のハロゲンを含む、ここでハロは F または C
1 である)、

ハロ-C₃-C₄ シクロアルキル、および

ハロ-C₁-C₂ アルコキシ

からなる群より独立して選択され;

R^{1a} が:

H、

ハロ、

C₁-C₄ アルキル、

C₂-C₃ アルケニル、

C₂-C₃ アルキニル、

C₃-C₄ シクロアルキル、

C₁-C₄ アルコキシ、

C₁-C₂ アルコキシ-C₁-C₂ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

ハロ-C₁-C₂ アルキル (1~5 個のハロゲンを含む、ここでハロは F または C
1 である)、

ハロ-C₃-C₄ シクロアルキル、および

ハロ-C₁-C₂ アルコキシ

からなる群より独立して選択され;

R⁸ および R⁹ が:

H、

ハロ、

C₁-C₄ アルキル、

C₁-C₄ アルコキシ、

ハロ-C₁-C₂ アルキル、

ハロ-C₁-C₂ アルコキシ、および

OH

からなる群より独立して選択され;

ただし、R^{1a}、R⁸ および R⁹ のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり;

R² が:

H、

ハロ、

C₁-C₄ アルキル、および

C₁-C₄ アルコキシ

からなる群より選択され;

X¹ が CH、N または CR¹⁰ からなる群より選択され;

X²、X³ および X⁴ が CR³ または N より独立して選択され;

R³ が H、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニル、C₁-
C₄ アルコキシ、C₁-C₄ アルキルチオ、ハロ、OH、CN、OCF₃、OCHF₂
、OCH₂F、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルコキシ、ハロ-C₁-C₃-
アルキル (1~5 個のハロゲンを含む)、および-(CH₂)_n¹-フェニル (ハロ
、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ アルキル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、5
または 6 員のヘテロアリール、OH、OCHF₂、ジ-C₁-C₄ アルキルアミノ、およ
びシアノからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される) からなる群より
選択され;

R⁴ および R⁵ が H、C₁-C₆ アルキル、ハロ-C₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ-
C₁-C₃ アルキル、および C₁-C₃ アルコキシ-C₁-C₃ アルキルから独立して選
択されるか、または R⁴ および R⁵ がそれらが結合する炭素と一緒に C₃-C₇ シ
クロアルキル環を形成することができ;

10

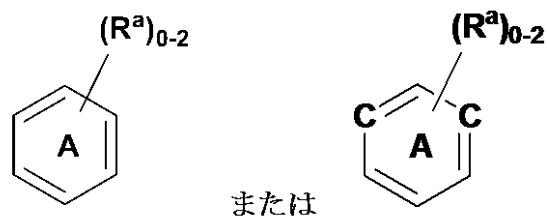
20

30

40

50

【化 1 1】



がフェニルまたは少なくとも 1 つの環原子が窒素である 6 員のヘテロアリール環であり、
その

10

【化 1 2】



環が 0 ～ 2 個の R^a 基で置換され；

B が $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員のヘテロアリール、4 ～ 10 員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1 ～ 4 個のさらなるヘテロ原子を含有する）、および $C_3 - C_8$ シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より

20

選択され、それらのいずれもが 0 ～ 3 個の R^b 基で置換されており；
 R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル- $C_1 - C_4$ アルキル、（ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル）- $C_1 - C_4$ アルキル、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、または $C_1 - C_4$ アルキルチオより独立して選択される 0 ～ 7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

30

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5 ～ 6 員のヘテロアリール、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル- $C_1 - C_4$ アルキル、（ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル）- $C_1 - C_4$ アルキル、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、および $C_1 - C_4$ アルキルチオより独立して選択される 0 ～ 7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

40

R^6 および R^7 が、独立して、各々：

H、

$C_1 - C_4$ アルキル、

ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルキレンオキシ- $C_1 - C_4$ アルキレン、

50

C_2-C_4 アルケニル、
 C_2-C_4 アルキニル、
 $-(CR^{14}R^{14})_{n^1}$ -フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

$-(CHR^{13})_{n^1}-C_3-C_6$ シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

$-(CHR^{13})_{n^1}-4\sim 10$ 員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

$-(CHR^{13})_{n^1}-5\sim 10$ 員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~6員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキルおよび $-(CH_2)$ フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ、(C_6-C_{10} アリールカルボニルアミノ)、および $-(CH_2)_{n^1}$ -フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^{10} が、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、およびハロ- C_1-C_2 アルキル (1~5個のハロゲンを含有、ここでハロがFまたはClである) からなる群より独立して選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3、4または5より選択され；および

pが、各々、0、1または2より選択される、

ところの請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

WがOまたはSであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

10

20

30

40

50

YがSまたは $-CR^8 = CR^9 -$ であり；

R^1 が：

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC
1である）、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC
1である）、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つはH以外の基であり；

R^2 が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_3$ アルキル、および

$C_1 - C_2$ アルコキシ

からなる群より選択され；

X^1 がCH、Nまたは CR^{10} からなる群より選択され；

10

20

30

40

50

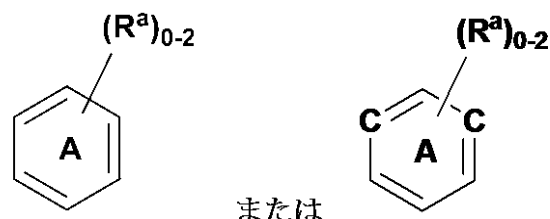
X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 または N より独立して選択され；

R^3 が H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、ハロ、 OH 、 CN 、 OCF_3 、 C_1-C_2 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_3 -アルキル（1～5個のハロゲンを含む）、ベンジルオキシ（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、 OH 、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、および- $(CH_2)_n^1$ -フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、 OH 、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より選択され；

10

R^4 および R^5 が H 、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_3 アルコキシ- C_1-C_3 アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合する炭素と一緒になって C_3-C_7 シクロアルキル環を形成することができ；

【化13】



20

がフェニルまたは少なくとも1つの環原子が窒素である6員のヘテロアリール環であり、その

【化14】



30

環が0～2個の R^a 基で置換され；

B が C_6-C_{10} アリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N 、 O および S から選択される1～4個のさらなるヘテロ原子を含む）、および C_3-C_8 シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より選択され、それらのいずれもが0～3個の R^b 基で置換されており；

R^a が、各々、 H 、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、または C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される0～7個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

40

R^b が、各々、 H 、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、

50

C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5～6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、または C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

10

R^6 および R^7 が、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキレンオキシ- C_1-C_4 アルキレン、

C_2-C_4 アルケニル、

C_2-C_4 アルキニル、

- ($CR^{14}R^{14}$) $_n$ -1-フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 CHF_2 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）、

20

- (CHR^{13}) $_n$ -1- C_3-C_6 シクロアルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）、

- (CHR^{13}) $_n$ -4～10 員のヘテロサイクリル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）、

- (CHR^{13}) $_n$ -5～10 員のヘテロアリール（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）、

30

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

40

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

アミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

4～10 員のヘテロサイクリル-カルボニル

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子（ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）、ならびに N、 NR^{13} 、O および $S(O)_p$ より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～8 員のヘテロ環式環を形成し；

50

R^{13} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $-(CH_2)$ フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ、($C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルアミノ)、(5~10員のヘテロアリールカルボニルアミノ) および $-(CH_2)_n$ -フェニル (ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^{10} が $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、およびハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1~5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである) からなる群より選択され； 10

n^1 が、各々、0、1、2、3、4または5より選択され；および

p が、各々、0、1または2より選択される

ところの請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

WがOまたはSであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは $-CR^8 = CR^9 -$ であり；

R^1 が： 20

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1~5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである)、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 30

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、 40

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル (1~5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである)

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、 50

ハロ、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、および
ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ
からなる群より独立して選択され；
ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；

R^2 が：

H、
フルオロ、
クロロ、および
 CH_3

からなる群より選択され；

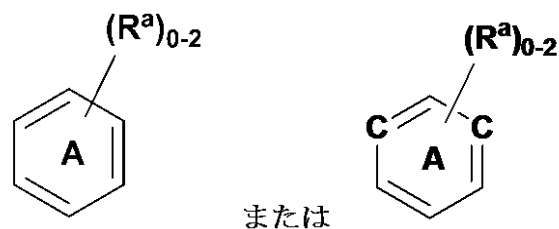
X^1 が CH、N または CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 または N より独立して選択され；

R^3 が H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルキニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ、ハロ、OH、CN、 OCF_3 、およびハロ- $C_1 - C_3$ アルキル（1～5 個のハロゲンを含む）からなる群より選択され；

R^4 および R^5 が H、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_1 - C_3$ アルコキシ- $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合する炭素と一緒にあって $C_3 - C_7$ シクロアルキル環を形成することができ；

【化 15】



がフェニルまたは少なくとも 1 つの環原子が窒素である 6 員のヘテロアリール環であり、
その

【化 16】



環が 0～2 個の R^a 基で置換され；

B が $C_6 - C_{10}$ アリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1～4 個のさらなるヘテロ原子を含む）、および $C_3 - C_8$ シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より選択され、それらのいずれもが 0～3 個の R^b 基で置換されており；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- $C_1 -$

C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルコキシ、
ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノフェニル - C₁ - C₄ アルキル、(ジ - C₁ - C₄ アルコ
キシ - C₁ - C₄ アルキル) - C₁ - C₄ アルキル、ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ、C
3 - C₆ シクロアルキル、フェニル、または C₁ - C₄ アルキルチオより独立して選択さ
れる 0 ~ 7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され;

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ - C₁ - C₄ アルコキシ、OH、CN、NO₂、NR⁶
R⁷、COOH、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルキルチオ、C₁ - C₄ アルコキ
シカルボニル、(C=O) NR⁶ R⁷、C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルコキシ、
C₁ - C₄ アルキルスルホニル、C₁ - C₄ アルキルスルフィニル、S (=O)₂ NR⁶
R⁷、N (R^{1 3}) (C=O) NR⁶ R⁷、N (R^{1 3}) (C=O) OR^{1 4}、N (R^{1 3}) (C=O) R^{1 4}、NR^{1 3} S (O) R^{1 4}、NR^{1 3} SO₂ R^{1 4}、O (C=O)
NR⁶ R⁷、O (C=O) OR^{1 4}、O (C=O) R^{1 4}、(C=O) OR^{1 4}、5 ~ 6
員のヘテロアリール、および C₁ - C₅ アルキル (ハロ、CF₃、OCF₃、OH、ヒド
ロキシ - C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C
4 アルコキシ、ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノフェニル - C₁ - C₄ アルキル、(ジ - C
1 - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルキル) - C₁ - C₄ アルキル、ジ - C₁ - C₄ アル
キルアミノ、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、または C₁ - C₄ アルキルチオより
独立して選択される 0 ~ 7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され;

R⁶ および R⁷ が、各々:

H、

C₁ - C₄ アルキル、

ハロ - C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルキレンオキシ - C₁ - C₄ アルキレン、

C₂ - C₄ アルケニル、

- (CR^{1 4} R^{1 4})_n¹ - フェニル (ハロ、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アル
キル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、O
CHF₂、ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択さ
れる 0 ~ 3 個の基で置換される)、

- (CHR^{1 3})_n¹ - C₃ - C₆ シクロアルキル (ハロ、CF₃、OCF₃、5 ま
たは 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C₄
アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、

- (CHR^{1 3})_n¹ - 4 ~ 10 員のヘテロサイクリル (ハロ、CF₃、OCF₃、
5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ アルキル、およ
び C₁ - C₄ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、

- (CHR^{1 3})_n¹ - 5 ~ 10 員のヘテロアリール (ハロ、CF₃、OCF₃、5
または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C
4 アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、

ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ - C₁ - C₄ アルキル、

ジ - C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルキル、

ヒドロキシ - C₁ - C₄ アルキル、

シアノ - C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルコキシカルボニル - C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、

C₁ - C₄ アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ - C₁ - C₄ アルキルカルボニル、

ジ - C₁ - C₄ アルキルアミノ - C₁ - C₄ アルキルカルボニル、

アミノ - C₁ - C₄ アルキルカルボニル、および

4 ~ 10 員のヘテロサイクリル - カルボニル

10

20

30

40

50

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子（ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～8員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキルおよび- (CH_2) フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコシカルボニルアミノ、(C_6-C_{10} アリールカルボニルアミノ) および- $(CH_2)_n$ -フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より独立して選択され、

R^{10} が C_1-C_4 アルキル、ハロ、およびハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである）からなる群より選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3または4より選択され；および

p が、各々、0、1または2より選択される

ところの請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

WがOであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは- $CR^8=CR^9$ -であり；

R^1 が：

ハロ、

C_1-C_2 アルキル、

シクロプロピル、

C_1-C_2 アルコキシ、

C_1-C_2 アルキルチオ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである）、および

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

C_1-C_2 アルキル、

シクロプロピル、

C_1-C_2 アルコキシ、

C_1-C_2 アルキルチオ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはClである）、および

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

フルオロ、

クロロ、

C_1-C_3 アルキル、

C_1-C_2 アルコキシ、および
 ハロ- C_1-C_2 アルキル
 からなる群より独立して選択され；
 ただし、 R^1 ^a、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；
 R^2 が H であり；
 X^1 が CH または N からなる群より選択され；
 X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 より独立して選択され；
 R^3 が H、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、フルオロ、クロロ、 OCF_3 、
 および ハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5 個のハロゲンを含む）からなる群より選
 択され；
 R^4 および R^5 が H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ-
 C_1-C_3 アルキル および C_1-C_3 アルコキシ- C_1-C_3 アルキル から独立して選択
 され；

【化 17】



がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル
 からなる群より選択され；

B が C_6-C_{10} アリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロサイク
 リル（炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を
 含む）、および C_3-C_6 シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より
 選択され、それらのいずれもが 0～3 個の R^b 基で置換されており；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6
 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキ
 シカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6$
 R^7 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4
 C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコ
 キシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C
 $_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択さ
 れる 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6
 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキ
 シカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6$
 R^7 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5～6
 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒド
 ロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4
 C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4
 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アル
 キルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから
 独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_2 - C_4$ アルケニル、
 - ($CR^{14}R^{14}$) $_n$ ¹ - フェニル (ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、
 - (CHR^{13}) $_n$ ¹ - $C_3 - C_6$ シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、
 - (CHR^{13}) $_n$ ¹ - 4 ~ 10 員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、
 - (CHR^{13}) $_n$ ¹ - 5 ~ 10 員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、
 ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 シアノ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 フェニルカルボニル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、および
 ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 からなる群より独立して選択されるか、
 あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ アルコキシからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される)、ならびに N、 NR^{13} 、O および S (O)_p より選択される 0 ~ 2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；
 R^{13} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび - (CH_2) フェニルからなる群より独立して選択され；
 R^{14} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノおよび - (CH_2) $_n$ ¹ - フェニル (ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され、
 n^1 が、各々、0、1、2 または 3 より選択され；および
 p が、各々、0、1 および 2 より選択される、
 ところの請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

W が O であり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

Y が S または $-CR^8 = CR^9 -$ であり；

R^1 が：

10

20

30

40

50

$C_1 - C_2$ アルキル、
 $C_1 - C_2$ アルコキシ、
 $C_1 - C_2$ アルキルチオ、および
 ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはC
 1である）

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

フルオロ、

クロロ、

$C_1 - C_2$ アルキル、

$C_1 - C_2$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルキルチオ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含む、ここでハロはFまたはC
 1である）

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

フルオロ、

クロロ、

CH_3 、

OCH_3 、

CF_3 、および

CHF_2

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つがH以外の基であり；

R^2 がHであり；

X^1 がCHまたはNからなる群より選択され；

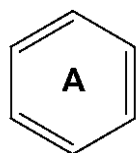
X^2 および X^4 がCHであり；

X^3 が CR^3 であり；

R^3 がH、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、フルオロ、クロロ、 OCF_3 、
 およびハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含む）からなる群より選
 択され；

R^4 および R^5 がHおよび $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；

【化18】

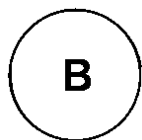


または



がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル
 からなる群より選択され；

【化19】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チ
 アゾリル、

10

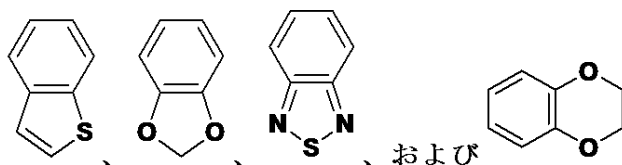
20

30

40

50

【化 20】



からなる群より選択され；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0~7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

10

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0~7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

20

30

R^6 および R^7 が、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_4 アルケニル、

- $(CR^{14}R^{14})_n$ -1-フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される)、

- $(CHR^{13})_n$ -1- C_3-C_6 シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される)、

40

- $(CHR^{13})_n$ -4~10 員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される)、

- $(CHR^{13})_n$ -5~10 員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

50

ヒドロキシ-C₁-C₄アルキル、
 シアノ-C₁-C₄アルキル、
 C₁-C₄アルコキシ-C₁-C₄アルキル、
 C₁-C₄アルコキシカルボニル-C₁-C₄アルキル、
 C₁-C₄アルコキシカルボニル、
 C₁-C₄アルキルカルボニル、および
 フェニルカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

あるいはまた、R⁶およびR⁷が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子（ハロ、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ-C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルキルおよびC₁-C₄アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、ならびにN、NR¹³、OおよびS(O)_pより選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～8員のヘテロ環式環を形成し；

R¹³が、各々、H、およびC₁-C₃アルキルからなる群より独立して選択され；

R¹⁴が、各々、H、C₁-C₃アルキル、およびハロ-C₁-C₂アルキルからなる群より独立して選択され；

n¹が、各々、0、1、2または3より選択され；および

pが、各々、0、1または2より選択される、

ところの請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

WがOであり；

R⁰がR¹またはR^{1a}であり；

YがSまたは-CH=CH-であり；

R¹が：

CH₃、

OCH₃、

SCH₃、

CHFCH₃、および

CF₂CH₃

からなる群より独立して選択され；

R^{1a}が：

クロロ、

CH₃、および

OCH₃

からなる群より独立して選択され；

R²がHであり；

X¹がCHであり；

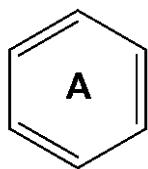
X²およびX⁴がCHであり；

X³がCR³であり；

R³がOCH₃、フルオロ、およびクロロからなる群より選択され；

R⁴およびR⁵がHおよびCH₃から独立して選択され；

【化21】



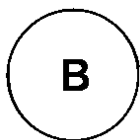
または



がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル

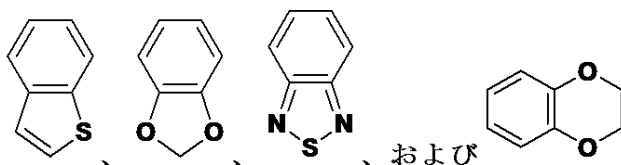
からなる群より選択され；

【化 2 2】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 2 3】



からなる群より選択され；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5～6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、および

C_1-C_4 アルコキシカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になってハロ、 $C F_3$ 、 $C H F_2$ 、 $O C F_3$ 、 $O C H F_2$ 、 $O C H_2 F$ 、 $O H$ 、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 アルコキシからなる群より独立して選択される 0～2 個の基で置換される炭素原子、ならびに N 、 $N R^{1-3}$ 、 O および $S(O)_p$ より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～7 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{1-3} が、各々、 H および C_1-C_3 アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{1-4} が、各々、 H および C_1-C_3 アルキルからなる群より独立して選択され；

n^1 が、各々、0、1、2 または 3 より選択され；および

p が、各々、0、1 および 2 より選択される、

ところの請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

X^1 が $C H$ または N であり；

R^1 が C_1-C_3 アルコキシまたはハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5 個のハロゲンを含有する）であり；

R^2 が H であり；

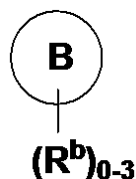
R^3 が H 、 C_1-C_4 アルコキシまたはハロゲンであり；

【化 2 4】



がフェニル、ピリジルおよびピリミジニルからなる群より選択され、そのすべてが 0～2 個の R^a 基で置換され；

【化 2 5】

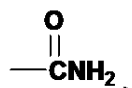


が：

a) フェニル；

b) フェニル（ハロ、 $O H$ 、ハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5 個のハロゲンを含有する）、 $C N$ 、 $N O_2$ 、

【化 2 6】



N （アルキル） $_2$ 、 $C F_3$ 、 C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルコキシより選択される 1～2 個の R^b で置換される）；

c) フェニル（ヘテロシクロ基に縮合する）；

d) 5 または 6 個の環原子を含有する単環式ヘテロアリアル（

1 個の酸素原子、

2 個の窒素原子、

2 個の硫黄原子、

1 個の窒素原子、

1 個の硫黄原子、

1 個の酸素原子、

10

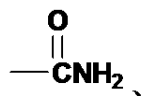
20

30

40

50

またはその組み合わせ
 を含有する)であって、その単環式ヘテロアリアルがハロ、CN、NO₂、OH、C₁－C₄アルキル、ハロ－C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、ハロ－C₁－C₄アルコキシ、
 【化27】



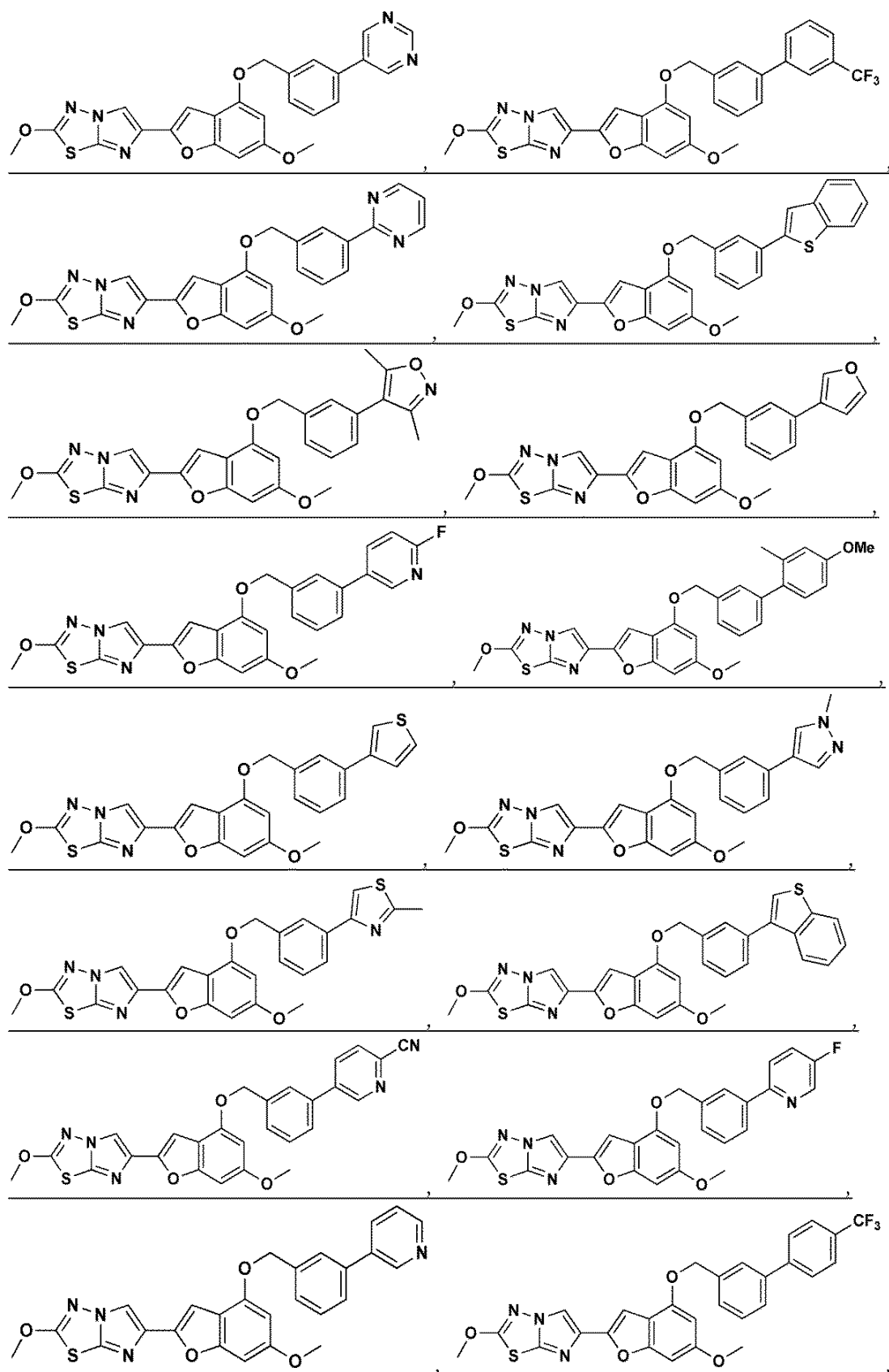
N(アルキル)₂、C₁－C₄アルコキシ－C₁－C₄アルコキシ、COOH、C₁－C₄アルコシカルボニル、ヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリルカルボニルより選択される0～2個のR^b置換基で置換され；および

e) 8または9個の環原子を含有し、その環中に硫黄原子、窒素原子またはそれらの組み合わせを含有する二環式ヘテロアリアル
 からなる群より選択される、
 ところの請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

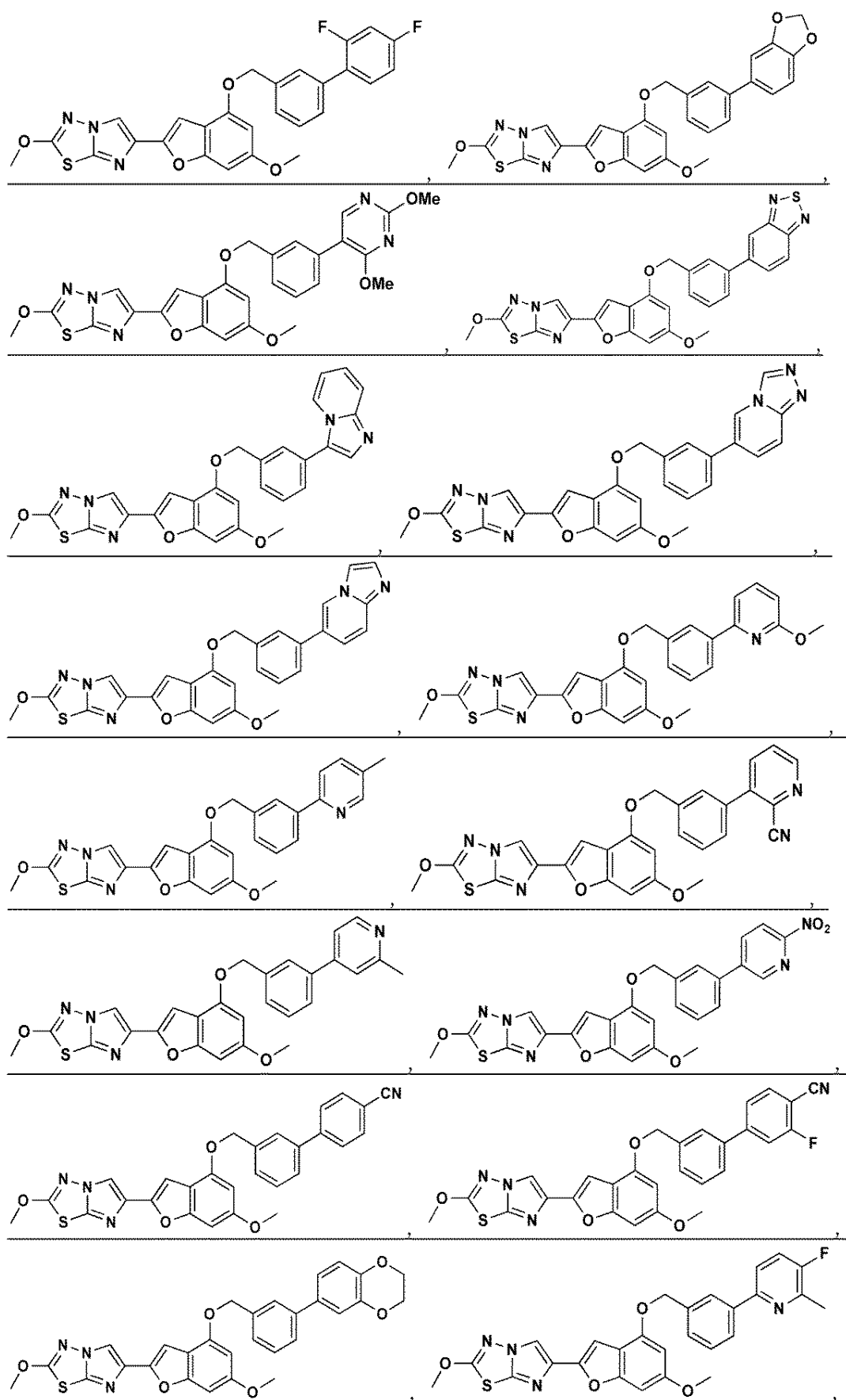
【請求項12】

以下：

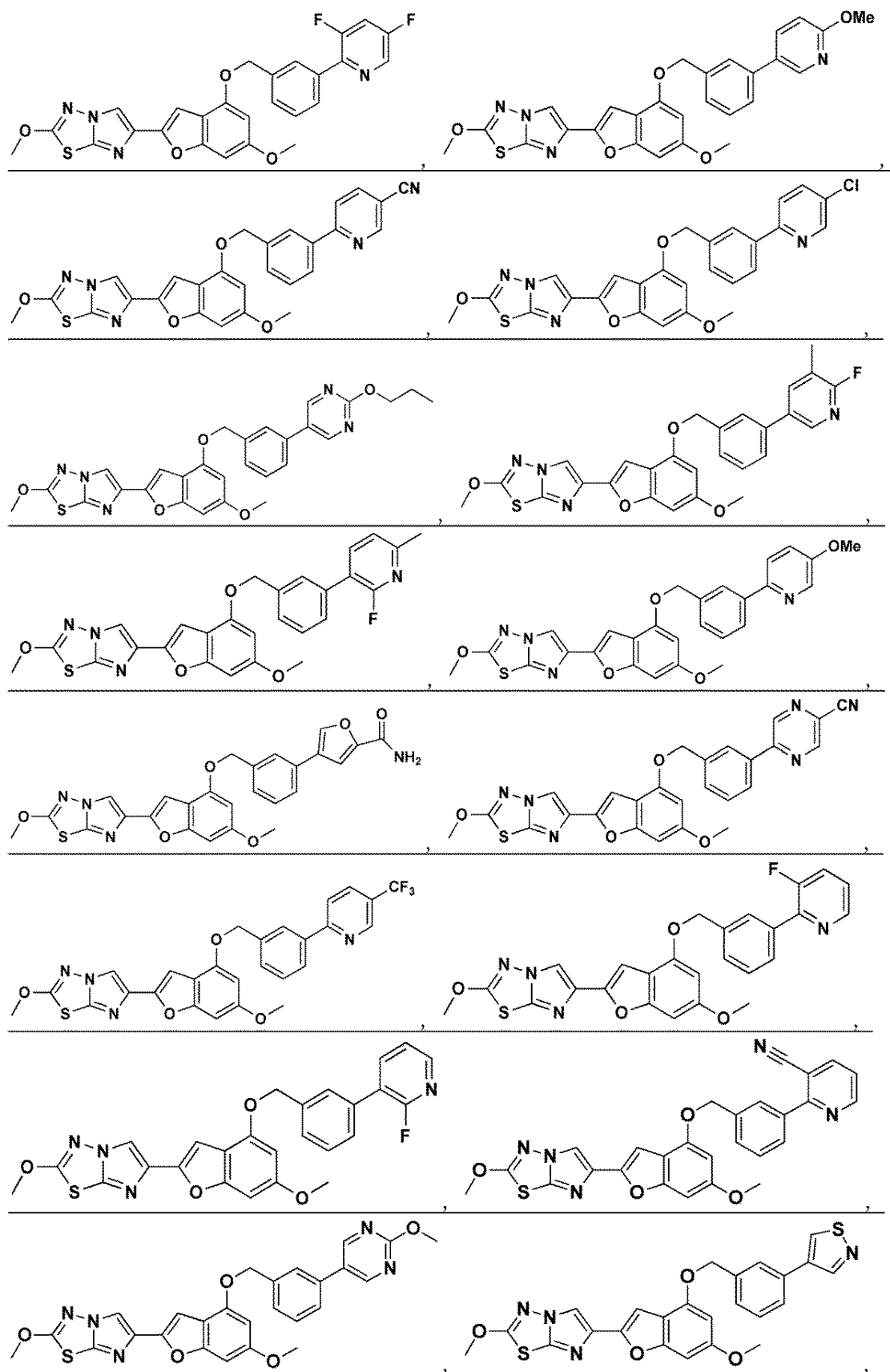
【化 2 8】



【化 2 9】



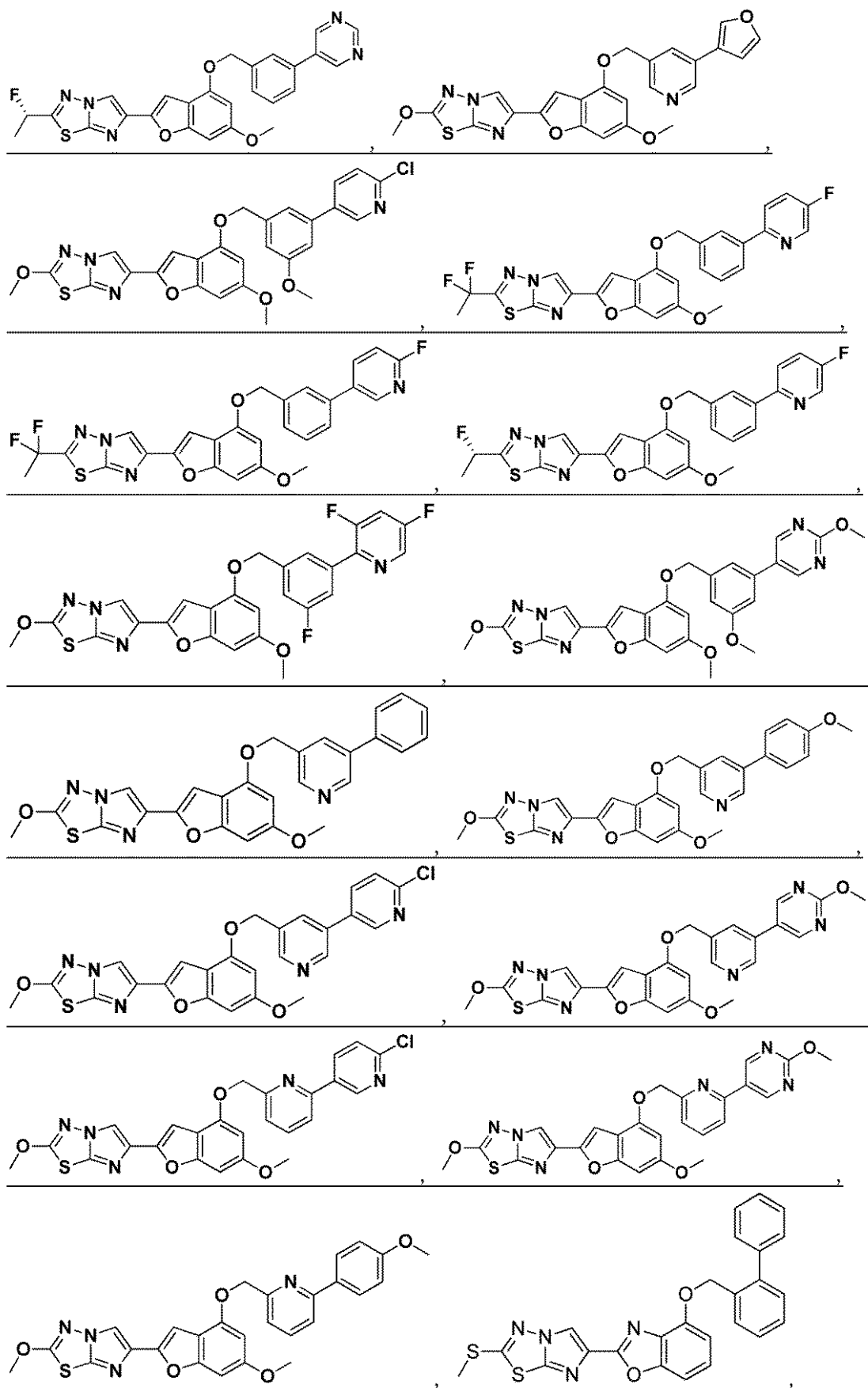
【化 3 0】



【化 3 1】



【化 3 2】



Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) are shown, all featuring a 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide core. The structures are arranged in a grid, with each compound labeled in the top right corner.

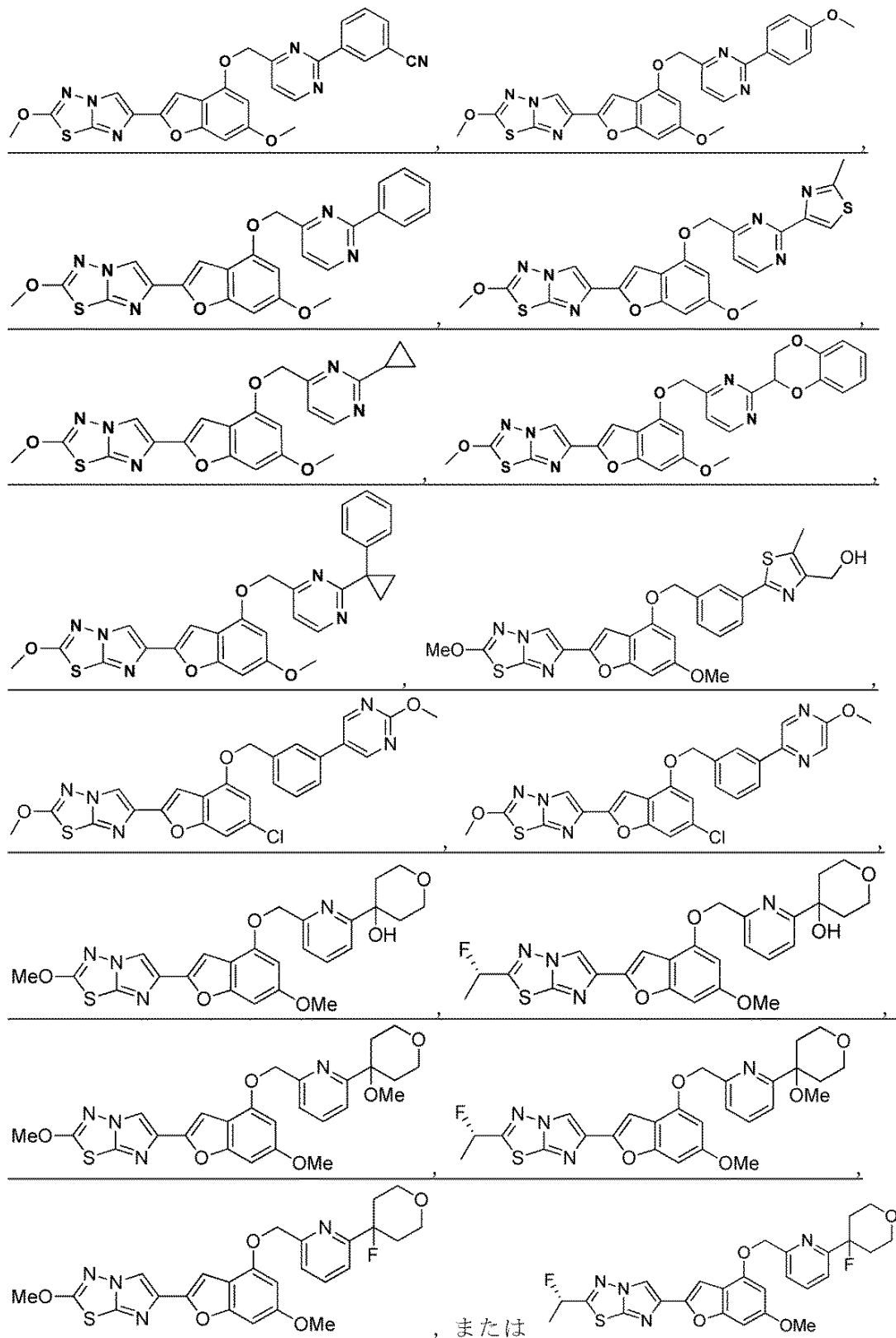
- 1a**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide
- 1b**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-
- 1c**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-
- 1d**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-
- 1e**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-
- 1f**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-
- 1g**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-
- 1h**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-
- 1i**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-
- 1j**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-
- 1k**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-, 17-methoxy-
- 1l**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-, 17-methoxy-, 19-methoxy-
- 1m**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-, 17-methoxy-, 19-methoxy-, 21-methoxy-
- 1n**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-, 17-methoxy-, 19-methoxy-, 21-methoxy-, 23-methoxy-
- 1o**: 1,2,3,4-tetrahydro-2H-benzo[5,6-b]pyridine-6-carboxamide, 4-(4-methoxyphenyl)-, 2-methoxy-, 3-methoxy-, 5-methoxy-, 7-methoxy-, 9-methoxy-, 11-methoxy-, 13-methoxy-, 15-methoxy-, 17-methoxy-, 19-methoxy-, 21-methoxy-, 23-methoxy-, 25-methoxy-

20

30

40

【化 3 4】



より選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

医薬的に許容される担体、および請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を単独で、ま

たは別の治療剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む、血栓塞栓性障害を治療または予防するための剤であって、該血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、脳血管血栓塞栓性障害、および心室または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群より選択されるところの剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を含む、血小板凝集を阻害または予防するための剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本願は、引用することでその内容がそのまま本明細書に組み込まれる、2012年4月26日出願の米国仮出願番号61/638,567の利益を主張する。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、血小板凝集阻害剤であり、血栓塞栓性障害の予防または治療に有用である、新規なイミダゾチアジアゾールおよびそのアナログを提供する。本発明はこれらの化合物を含有する医薬組成物および該化合物の使用方法にも関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

血栓塞栓性疾患は、ワルファリン (COUMADIN (登録商標))、ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH) および合成五糖類などの抗凝血剤、ならびにアスピリンおよびクロピドグレル (PLAVIX (登録商標)) などの抗血小板剤が利用可能であるにも拘わらず、依然として先進国における死亡の第一の原因である。

【0 0 0 4】

現行の抗血小板治療薬には、出血する危険性が増加すること、ならびに効能が部分的であること (心血管リスクの減少が相対的に20ないし30%の範囲であること) を含め、限界がある。かくして、広範な血栓塞栓性障害を予防および治療するための安全かつ効果的な経口または非経口用抗血栓剤を見つけ、開発することが依然として重要な目標である。

30

【0 0 0 5】

アルファートロンピンは血小板凝集および脱顆粒の最も強力な活性化因子である。血小板の活性化はアテローム血栓性血管閉塞と因果関係にある。トロンピンは、プロテアーゼ活性化受容体 (PAR) と称されるGタンパク質結合受容体を切断することで、血小板を活性化する。PARは、N-末端細胞外ドメインに存在するその固有の隠れたリガンドであって、タンパク質分解切断によりその実体が明らかにされ、その後の受容体との分子内結合によりシグナル伝達を誘発するリガンドを提供する (連結配位子機構; Coughlin, S. R., Nature, 407:258-264 (2000))。タンパク質分解活性化で新たに形成されるN-末端の配列を模倣する合成ペプチドは受容体切断とは無関係のシグナル伝達を誘発しうる。血小板がアテローム血栓性事象での中心的存在である。ヒト血小板は少なくとも2つのトロンピン受容体 (一般に、PAR1およびPAR4と称される) を発現する。PAR1の阻害剤は広く研究されており、ボラパキサルおよびアトパキサルを含め、数種の化合物が後期臨床試験に入っている。最近では、ACS患者のトレーサー (TRACER) フェーズIII試験にて、ボラパキサルが心血管事象を有意に減少させることなく、大出血のリスクを有意に増加させた (Tricoci, P.ら, N. Eng. J. Med., 366 (1):20-33 (2012))。かくして、効能が大きく、出血の副作用が小さい、新たな抗血小板剤を見出すことに対する要

40

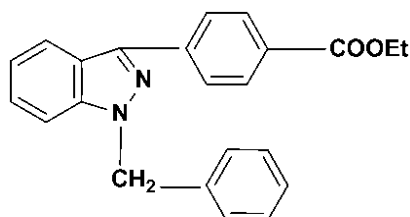
50

求がなお存在する。

【0006】

P A R 4 阻害剤の前臨床試験について初期のレポートがいくつかある。Lee, F-Y. らは、「Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl) indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents」、J. Med. Chem., 44 (22) : 3746-3749 (2001) のアブストラクトにて、

【化1】



58

で示される化合物が「プロテアーゼ活性化受容体4型 (P A R 4) 依存性血小板活性化の選択的かつ強力な阻害剤であることが判明した」と開示する。

【0007】

化合物58は、Wu, C-C. ら、「Selective inhibition of protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3」、Thromb. Haemost., 87 : 1026-1033 (2002) において、Y D - 3 とも言われている。Chen, H.S. ら、「Synthesis and platelet activity」、J. Bioorg. Med. Chem., 16 : 1262-1278 (2008) も参照のこと。

【0008】

E P 1 1 6 6 7 8 5 A 1 および E P 0 6 6 7 3 4 5 は、血小板凝集の阻害剤として有用である種々のピラゾール誘導体を開示する。

【発明の概要】

【0009】

本発明に係るイミダゾチアジアゾール化合物が、ガンマートロンビン誘発性血小板凝集アッセイにおいて、血小板凝集を阻害する P A R 4 アンタゴニストであることが見出された。その上、本発明の化合物が、アルファートロンビン誘発性血小板凝集アッセイにおいて、血小板凝集を阻害することも明らかにされた。

【0010】

従って、本発明は、P A R 4 アンタゴニストであり、血小板凝集の選択的阻害剤として有用である、新規なイミダゾチアジアゾール、およびそのアナログ（その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを含む）を提供する。

【0011】

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを製造するための方法および中間体を提供する。

【0012】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルとを含む、医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明はまた、血栓塞栓性障害の治療または予防方法であって、かかる治療または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを投与することを含む方法を提供する。

【0014】

本発明はまた、療法にて用いるための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを提供する。

【0015】

本発明はまた、血栓塞栓性障害の治療または予防用の医薬を製造するための本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルの使用を提供する。

【0016】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

10

【0017】

【図1】実施例13の化合物の、1.5 nM アルファートロンビンで刺激したヒト洗浄血小板の凝集を阻害することの有効性を経時的に示すグラフである。

【0018】

【図2】実施例13の化合物の、アルファートロンビン誘発性血小板凝集の阻害における IC_{50} を示すグラフである。

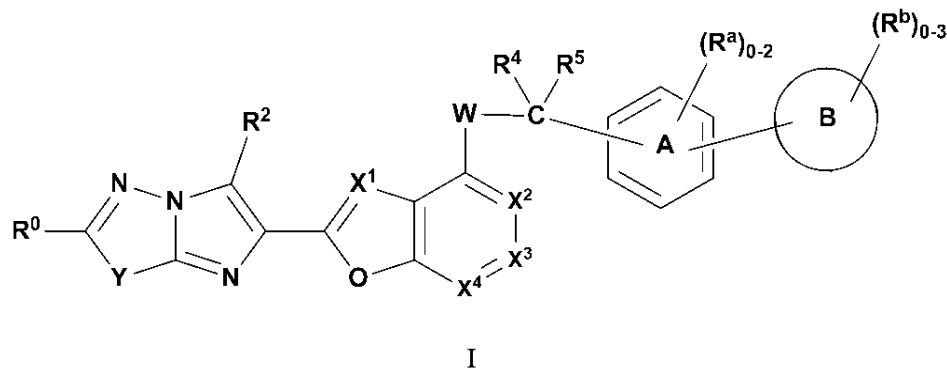
【発明を実施するための形態】

【0019】

一の実施態様において、本発明は、構造式 I :

【化2】

20



30

[式中:]

WはOまたはSであり;

R^0 は R^1 または R^{1a} であり;

YはSまたは $-CR^8=CR^9-$ であり;

R^1 は:

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_3 アルケニル、

C_2-C_3 アルキニル、

C_3-C_4 シクロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

C_1-C_2 アルコキシ- C_1-C_2 アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

C_1-C_4 アルキルチオ、

C_1-C_4 アルキルNH-

(C_1-C_4 アルキル) $_2$ N-

ハロ- C_1-C_2 アルキル (1~5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである)、

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル、

ハロ- C_1-C_2 アルコキシ、および

40

50

ハロ- C_1-C_2 アルキルチオ
 からなる群より独立して選択され；

R^{1a} は：

H、

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_3 アルケニル、

C_2-C_3 アルキニル、

C_3-C_4 シクロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

C_1-C_2 アルコキシ- C_1-C_2 アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

C_1-C_4 アルキルチオ、

C_1-C_4 アルキルNH-、

(C_1-C_4 アルキル) $_2$ N-、

ハロ- C_1-C_2 アルキル (1~5 個のハロゲンを含む、ここでハロは F または C
 1 である)、

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル、

ハロ- C_1-C_2 アルコキシ、および

ハロ- C_1-C_2 アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 は：

H、

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル、

ハロ- C_1-C_2 アルコキシ、

CN、および

OH

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；

R^2 は：

H、

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、および

シアノ

からなる群より選択され；

X^1 は CH、N または CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 は CR^3 または N から独立して選択され；

R^3 は H、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、ハロ、OH、CN、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 C_1-C_2 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_3 -アルキル (1~5 個のハロゲンを含む)、ベンジルオキシ (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0~3 個の基で置換される)、および- $(CH_2)_n^1$ -フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ

10

20

30

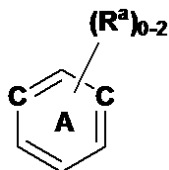
40

50

、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される) からなる群より選択され；

R^4 および R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_3 アルコキシ- C_1-C_3 アルキルから独立して選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合する炭素と一緒にあって C_3-C_7 シクロアルキル環を形成することができ；

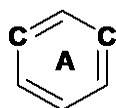
【化 3】



10

は、フェニルまたは少なくとも 1 つの環原子が窒素である 6 員のヘテロアリール環であり、その

【化 4】



環は 0～2 個の R^a 基で置換され；

B は C_6-C_{10} アリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロサイクリル (炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1～4 個のさらなるヘテロ原子を含有する)、および C_3-C_8 シクロアルキル (不飽和を有してもよい) からなる群より選択され、それらのいずれもが 0～3 個の R^b 基で置換されており；

20

R^a は、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される 0～7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

30

R^b は、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、 C_6-C_{10} アリール、5～6 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロサイクリルオキシ、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、 C_1-C_4 アルコキシフェニル- C_1-C_4 アルコキシ、4～10 員のヘテロサイクリルオキシおよび C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される 0～7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

40

R^6 および R^7 は、独立して、各々、

H、

50

$C_1 - C_4$ アルキル、
 ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルキレンオキシ- $C_1 - C_4$ アルキレン、
 $C_2 - C_4$ アルケニル、
 $C_2 - C_4$ アルキニル、
 - ($CR^{14}R^{14}$)_n¹ - フェニル (ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- (CHR^{13})_n¹ - $C_3 - C_6$ シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- (CHR^{13})_n¹ - 4~10員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- (CHR^{13})_n¹ - 5~10員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルキルカルボニルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキル、

ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、

ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル、

ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、

シアノ- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、

$C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、

ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、

アミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、

4~10員のヘテロサイクリル-カルボニル

からなる群より選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 は、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ アルコキシからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~8員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、独立して、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび- (CH_2) フェニルからなる群より選択され；

R^{14} は、独立して、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ、($C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルアミノ)、(5~10員のヘテロアリールカルボニルアミノ) および- (CH_2)_n¹ - フェニル (ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される) からなる群より選択され；

R^{10} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、およびハロ- $C_1 - C$

10

20

30

40

50

₂アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである）からなる群より選択され；

n^1 は、各々、0、1、2、3、4または5より選択され；および

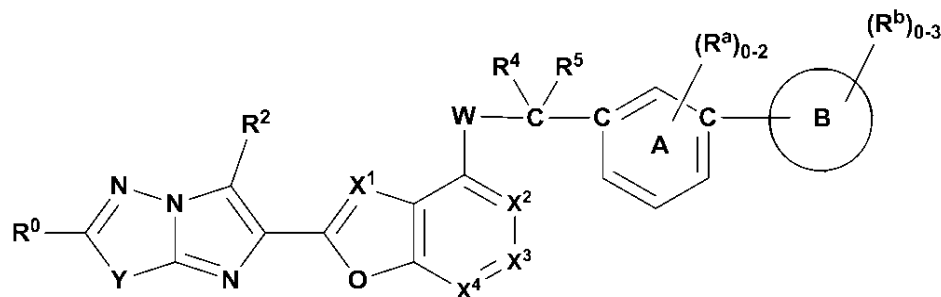
p は、各々、0、1または2より選択される]

で示されるイミダゾチアジアゾール化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0020】

一の実施態様において、本発明は、式 I A A：

【化5】



I A A

で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、WがOである化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0022】

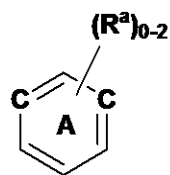
別の態様において、本発明は：

WがOであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

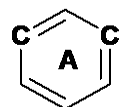
YがSまたは $-CR^8=CR^9-$ であり；

【化6】



がフェニルまたは少なくとも1つの環原子が窒素である6員のヘテロアリアル環であり、その

【化7】



環が0～2個の R^a 基で置換され；

【化8】



が

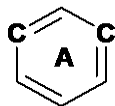
10

20

30

40

【化 9】



のメタ位に結合し、 $C_6 - C_{10}$ アリール環、5～10員のヘテロアリール環、4～10員のヘテロサイクリル環または $C_3 - C_6$ 員のシクロアルキル環からなる群より選択され、ここで各

【化 10】



10

環が0～3個の R^b 基で置換され；

R^1 が：

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC1である）、および

$C_1 - C_4$ アルキルチオ

からなる群より選択され；

20

R^{1a} が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有する）、および

$C_1 - C_4$ アルキルチオ

からなる群より選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

$C_1 - C_4$ アルキル、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

CF_3 、

CF_3O 、

CHF_2 、および

OH

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つはH以外の基であり；

R^2 が：

40

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、および

シアノ

からなる群より選択され；

X^1 がCH、Nまたは CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 またはNより独立して選択され；

R^3 がH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3O 、 CHF_2O 、およびハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有する）からなる群より選択され；

50

R^4 および R^5 が H および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合する炭素と一緒にあって $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^a が、各々：

H、ハロ、 OCF_3 、 NR^6R^7 、 $OCHF_2$ 、1～5個のフッ素で置換されるハロ
 $-C_1 - C_2$ アルキル、 CF_3 、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
OH、
CN、
 NO_2 、
 $COOH$ 、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C(=O)NR^6R^7$ 、
 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、および
 $S(=O)_2NR^6R^7$

10

からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々：

H、ハロ、 OCF_3 、 NR^6R^7 、 $OCHF_2$ 、1～5個のフッ素で置換されるハロ
 $-C_1 - C_2$ アルキル、 CF_3 、
 $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、
OH、
CN、
 NO_2 、
 $COOH$ 、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C(=O)NR^6R^7$ 、
 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、および
 $S(=O)_2NR^6R^7$

20

30

からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、
 $C_1 - C_4$ アルキル、および
 $-(CH_2)_n -$ フェニル

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子および N、 NR^{13} 、O および $S(O)_p$ より選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～6 員のヘテロ環式環を形成し；

40

R^{13} が、各々、H、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $-(CH_2)$ フェニルからなる群より独立して選択され；

n が、各々、0、1、2、3、4 および 5 より選択され；および

p が、各々、0、1 および 2 より選択される

化合物、その立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0023】

さらに別の実施態様において、本発明は：

Y が S または $-CH=CH-$ であり；

X^1 が CH または N であり；

50

X^2 、 X^3 および X^4 が、各々独立して、 CR^3 であり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

R^1 および R^{1a} が：

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含む）

からなる群より独立して選択され；

R^2 が H であり；

R^3 が：

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

H、および

ハロ

からなる群より選択され；および

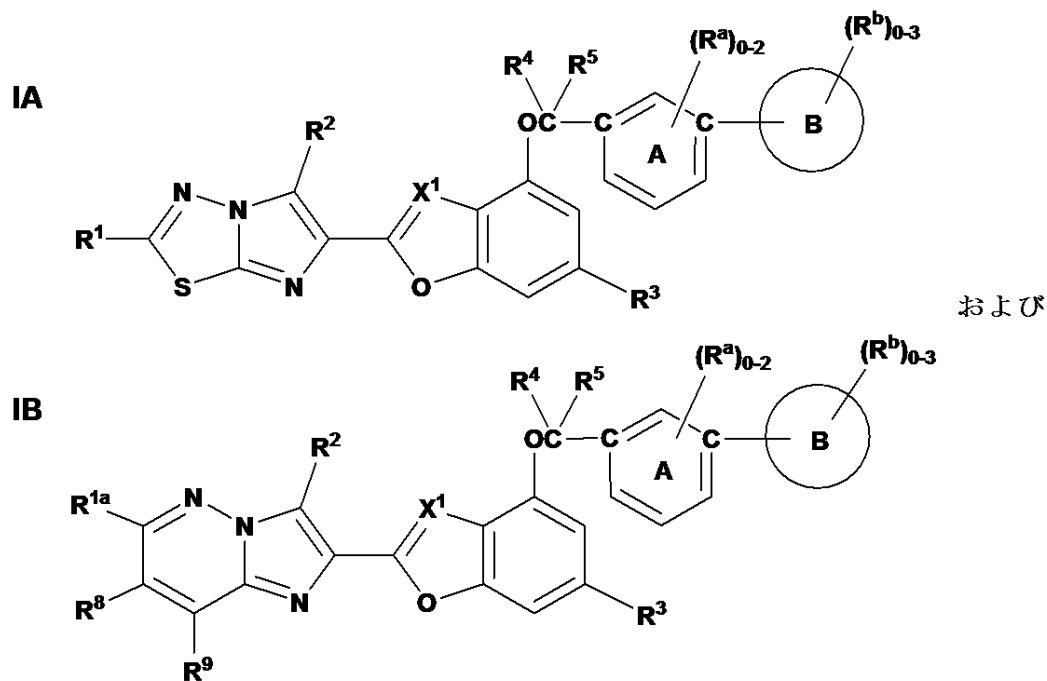
R^4 および R^5 が、各々、H である、

化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0024】

さらに別の実施態様において、本発明は、式 I A および I B：

【化11】



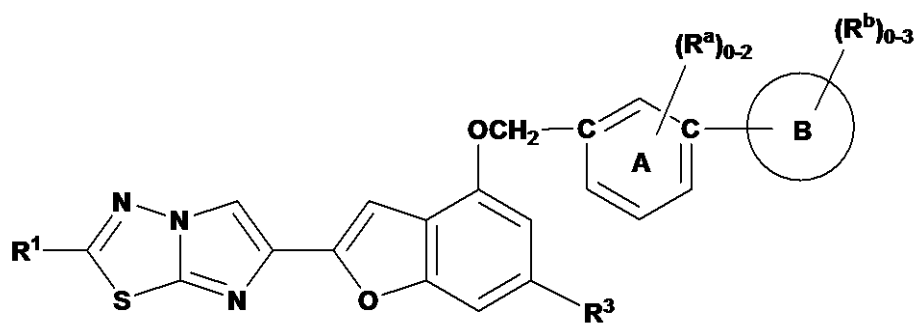
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0025】

一の実施態様において、本発明は、式 I C、I D、I E および I F：

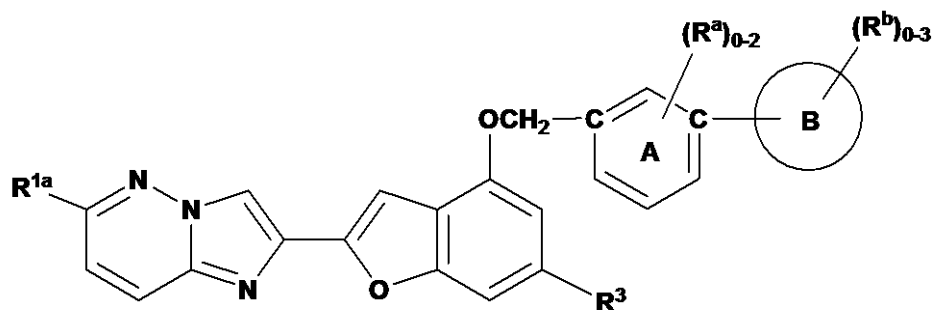
【化 1 2】

IC



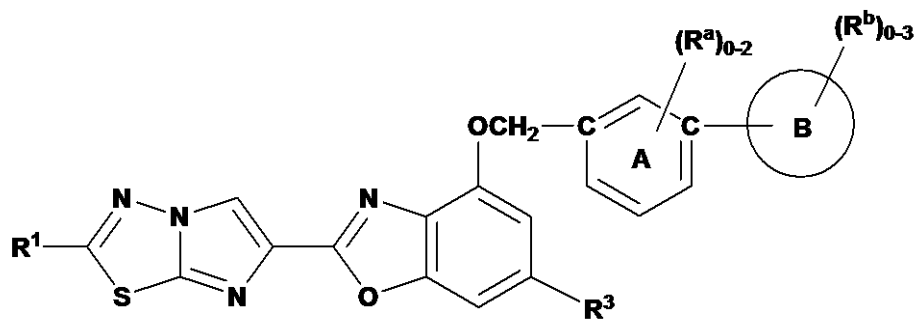
10

ID



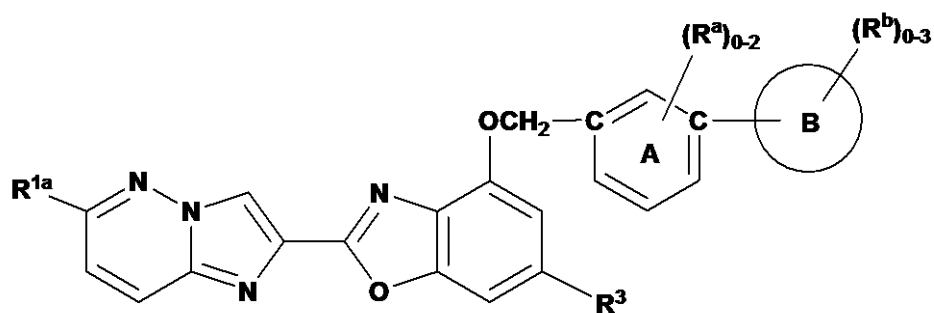
20

IE



および

IF



30

で示される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

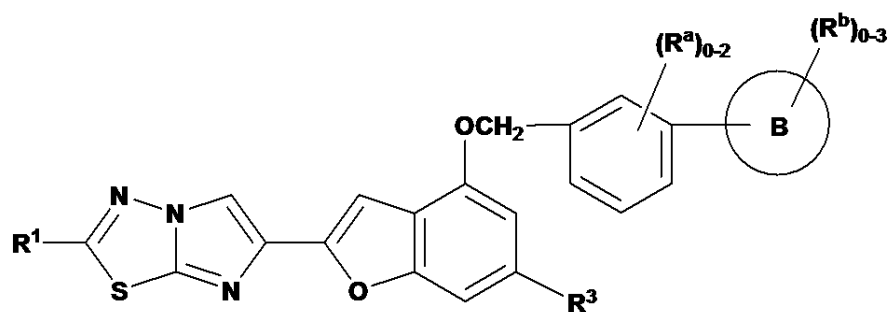
40

【0026】

一の実施態様において、本発明は、式 I G、I H、I J および I K：

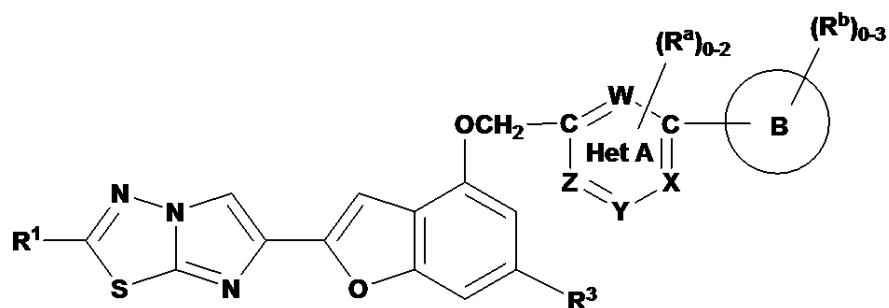
【化 1 3】

IG



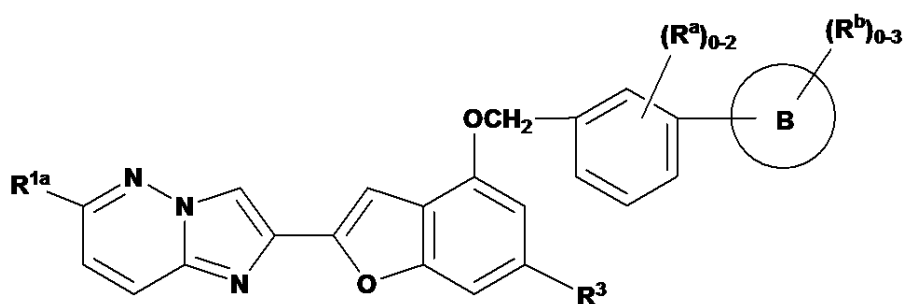
10

IH

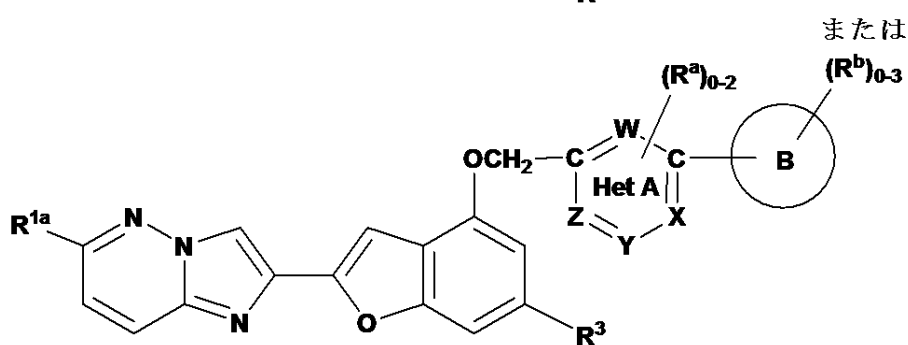


20

IJ



IK



30

〔式中：W、X、YおよびZは、C (R^a)₀₋₂またはNより独立して選択され、W、X、YおよびZのうち少なくとも1つはNである〕

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

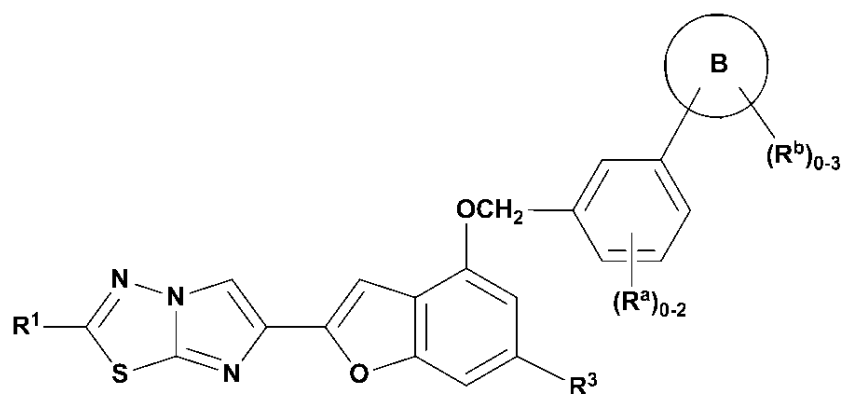
40

【0027】

一の実施態様において、本発明は、式 I L および I M :

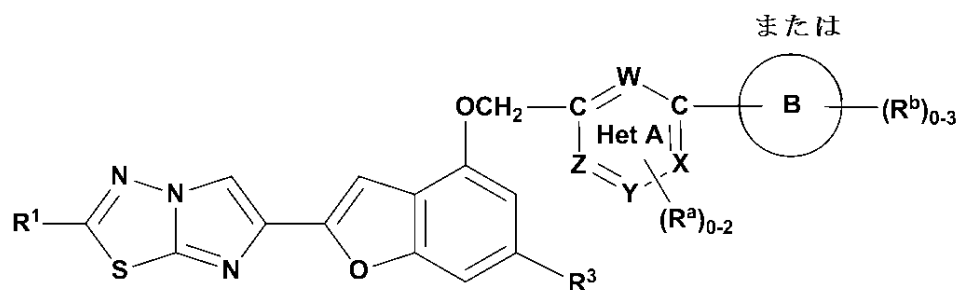
【化 1 4】

IL



10

IM



〔式中：

Het Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択され；および

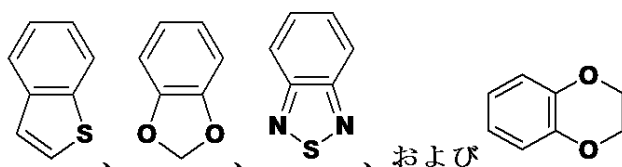
20

【化 1 5】



は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 1 6】



30

からなる群より選択される]

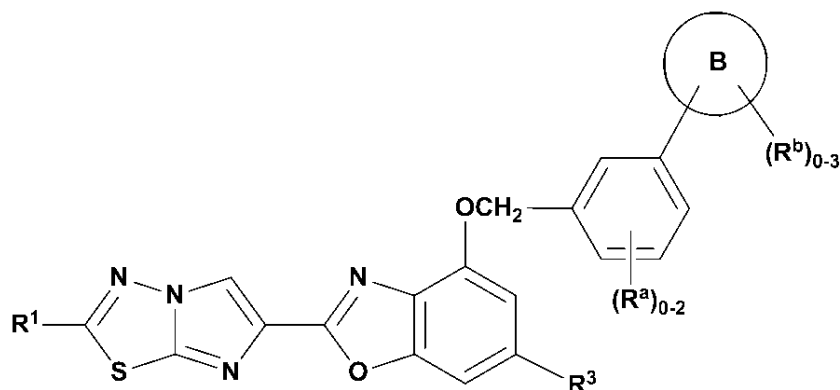
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0028】

一の実施態様において、本発明は、式 I P および I Q：

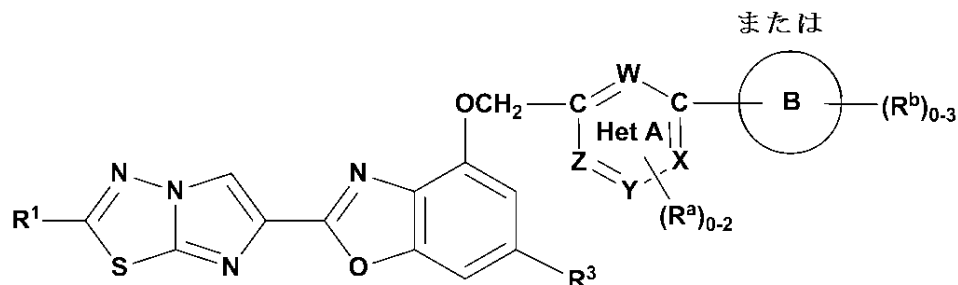
【化 1 7】

IP



10

IQ



または

〔式中：

Het Aはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択され；および

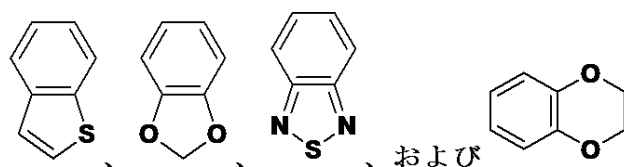
20

【化 1 8】



はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 1 9】



、および

からなる群より選択される〕

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0029】

一の実施態様において、本発明は、式 I Aで示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

40

【0030】

一の実施態様において、本発明は、式 I Bで示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0031】

一の実施態様において、本発明は、式 I Cで示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0032】

一の実施態様において、本発明は、式 I Dで示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0033】

50

一の実施態様において、本発明は、式 I E で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0034】

一の実施態様において、本発明は、式 I F で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0035】

一の実施態様において、本発明は、式 I G で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0036】

一の実施態様において、本発明は、式 I H で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

10

【0037】

一の実施態様において、本発明は、式 I J で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0038】

一の実施態様において、本発明は、式 I K で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0039】

一の実施態様において、本発明は、式 I L で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

20

【0040】

一の実施態様において、本発明は、式 I M で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0041】

一の実施態様において、本発明は、式 I P で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0042】

一の実施態様において、本発明は、式 I Q で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0043】

30

さらに別の実施態様において、本発明は：

R^a は H、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 NR^6R^7 、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、または C_3-C_6 シクロアルキルより独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より選択され；および

R^b は H、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 NR^6R^7 、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、および C_3-C_6 シクロアルキルより独立して 0～7 個の基で置換される）からなる群より選択される

40

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0044】

50

さらに別の実施態様において、本発明は、 R^a および R^b が：

OH；

CN；

NO_2 ；

$NR^6 R^7$ ；

カルボキシ；

ハロ；

OCF_3 ；

$OCHF_2$ ；

C_1-C_4 アルキル；

ハロ- C_1-C_2 アルキル（1～5個のフッ素で置換される）；

C_1-C_4 アルコキシ；

C_1-C_4 アルコキシカルボニル；

$C(=O)NR^6 R^7$ ；

C_1-C_4 アルキルスルホニル；

$S(=O)_2 NR^6 R^7$ ；

アリール（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

アリールオキシ（ここで、アリールはハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

アリールチオ（ここで、アリールはハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

アリール- C_1-C_4 アルコキシ（ここで、アリールはハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

C_3-C_6 シクロアルキル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

C_3-C_6 シクロアルコキシ（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

5～10員のヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル（ここで、ヘテロアリールは、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

5～10員のヘテロアリール- C_1-C_4 アルコキシ（ここで、ヘテロアリールは、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

アリール- C_1-C_4 アルキル（ここで、アリールはハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

4～10員のヘテロサイクリルカルボニル（ここで、ヘテロサイクリルは、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）；

4～10員のヘテロサイクリル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、およびシアノからなる群より独立して

10

20

30

40

50

選択される 0～3 個の基で置換される) ;

4～10 員のヘテロサイクリル-C₁-C₄ アルキル (ここで、ヘテロサイクリルは、ハロ、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₃ アルキル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、OCHF₂、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される) ; および

4～10 員のヘテロサイクリル-C₁-C₄ アルコキシ (ここで、ヘテロサイクリルは、ハロ、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₃ アルキル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、OCHF₂、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)

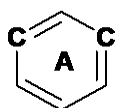
からなる群より独立して選択されるところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

10

【0045】

さらに別の実施態様において、本発明は、

【化 20】



がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択されるところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

20

【0046】

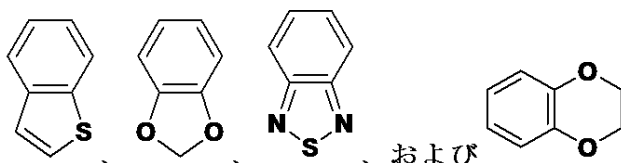
さらに別の実施態様において、本発明は、

【化 21】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 22】



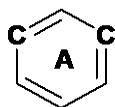
30

からなる群より選択されるところの化合物、立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0047】

一の実施態様において、本発明は：

【化 23】



40

がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択され； および

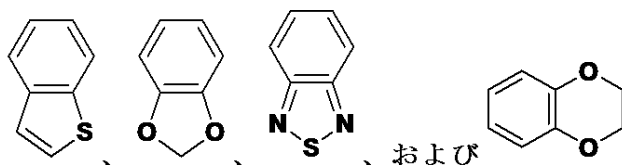
【化 24】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

50

【化 25】



からなる群より選択される

ところの化合物、立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0048】

10

別の態様において、本発明は：

WがOまたはSであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは $-CR^8 = CR^9 -$ であり；

R^1 が：

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC1である）、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_2$ アルコキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC1である）、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

50

OH

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^1 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；

R^2 が：

H、

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、および

$C_1 - C_4$ アルコキシ

からなる群より選択され；

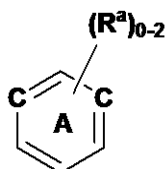
X^1 が CH、N または CR^{10} からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 および X^4 が CR^3 または N より独立して選択され；

R^3 が H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、ハロ、OH、CN、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 $C_1 - C_2$ - アルコキシ - $C_1 - C_2$ - アルコキシ、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル（1～5 個のハロゲンを含む）、および - $(CH_2)_n$ - フェニル（ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される）からなる群より選択され；

R^4 および R^5 が H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ - $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_1 - C_3$ アルコキシ - $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択されるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合する炭素と一緒にあって $C_3 - C_7$ シクロアルキル環を形成することができ；

【化 2 6】



がフェニルまたは少なくとも 1 つの環原子が窒素である 6 員のヘテロアリール環であり、その

【化 2 7】



環が 0～2 個の R^a 基で置換され；

B が $C_6 - C_{10}$ アリール、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1～4 個のさらなるヘテロ原子を含む）、および $C_3 - C_8$ シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より選択され、それらのいずれもが 0～3 個の R^b 基で置換されており；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ - $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - $C_1 - C_4$ アルコキシ、ジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル - $C_1 - C_4$ アルキル、（ジ - $C_1 - C_4$ アルコキシ - $C_1 - C_4$ アルキル） - $C_1 - C_4$ アルキル、ジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、または $C_1 - C_4$ アルキルチオより独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5～6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される 0～7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、独立して、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキレンオキシ- C_1-C_4 アルキレン、

C_2-C_4 アルケニル、

C_2-C_4 アルキニル、

— $(CR^{14}R^{14})_n$ - フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

— $(CHR^{13})_n$ - C_3-C_6 シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

— $(CHR^{13})_n$ - 4～10 員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

— $(CHR^{13})_n$ - 5～10 員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、ならびに N、 NR^{13} 、O および $S(O)_p$ より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原

10

20

30

40

50

子を含む 4～6 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキルおよび $-(CH_2)$ フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ、 (C_6-C_{10}) アリールカルボニルアミノ)、および $-(CH_2)_n$ フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^{10} が、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、およびハロ- C_1-C_2 アルキル (1～5 個のハロゲンを含む、ここでハロが F または Cl である) からなる群より独立して選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3、4 または 5 より選択され；および

p が、各々、0、1 または 2 より選択される、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0049】

さらに別の実施態様において、本発明は：

W が O または S であり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

Y が S または $-CR^8=CR^9-$ であり；

R^1 が：

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_3 アルケニル、

C_2-C_3 アルキニル、

C_3-C_4 シクロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

C_1-C_2 アルコキシ- C_1-C_2 アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

C_1-C_4 アルキルチオ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル (1～5 個のハロゲンを含むし、ここでハロは F または Cl である)、

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル、

ハロ- C_1-C_2 アルコキシ、および

ハロ- C_1-C_2 アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

ハロ、

C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_3 アルケニル、

C_2-C_3 アルキニル、

C_3-C_4 シクロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

C_1-C_2 アルコキシ- C_1-C_2 アルキル、

テトラヒドロフラン-2-イル、

C_1-C_4 アルキルチオ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル (1～5 個のハロゲンを含むし、ここでハロは F または Cl である)、

ハロ-C₃-C₄ シクロアルキル、
 ハロ-C₁-C₂ アルコキシ、および
 ハロ-C₁-C₂ アルキルチオ
 からなる群より独立して選択され；
 R⁸ および R⁹ が：

H、
 ハロ、
 C₁-C₄ アルキル、
 C₁-C₄ アルコキシ、
 ハロ-C₁-C₂ アルキル、および
 ハロ-C₁-C₂ アルコキシ

10

からなる群より独立して選択され；
 ただし、R^{1a}、R⁸ および R⁹ のうち少なくとも1つはH以外の基であり；
 R² が：

H、
 ハロ、
 C₁-C₃ アルキル、および
 C₁-C₂ アルコキシ

からなる群より選択され；

X¹ がCH、NまたはCR¹⁰ からなる群より選択され；

20

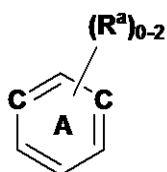
X²、X³ および X⁴ がCR³ またはNより独立して選択され；

R³ がH、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニル、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ アルキルチオ、ハロ、OH、CN、OCF₃、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルコキシ、ハロ-C₁-C₃-アルキル（1～5個のハロゲンを含む）、ベンジルオキシ（ハロ、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ アルキル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、5または6員のヘテロアリール、OH、OCHF₂、ジ-C₁-C₄ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、および-(CH₂)_n¹-フェニル（ハロ、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ アルキル、シクロプロピル、CF₃、OCF₃、5または6員のヘテロアリール、OH、OCHF₂、ジ-C₁-C₄ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より選択され；

30

R⁴ および R⁵ がH、C₁-C₆ アルキル、ハロ-C₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ-C₁-C₃ アルキル、およびC₁-C₃ アルコキシ-C₁-C₃ アルキルから独立して選択されるか、またはR⁴ および R⁵ がそれらが結合する炭素と一緒にあってC₃-C₇ シクロアルキル環を形成することができ；

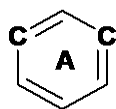
【化28】



40

がフェニルまたは少なくとも1つの環原子が窒素である6員のヘテロアリール環であり、その

【化29】



環が0～2個のR^a基で置換され；

BがC₆-C₁₀ アリール、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびにN、OおよびSから選択される1～4個のさらなるヘテロ原子を

50

含有する)、および C_3-C_8 シクロアルキル(不飽和を有してもよい)からなる群より選択され、それらのいずれもが0~3個の R^b 基で置換されており;

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6
 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル(ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、または C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される0~7個の基で置換される)からなる群より独立して選択され;

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6
 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6
 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル(ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、
 ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、または C_1-C_4 アルキルチオより独立して選択される0~7個の基で置換される)からなる群より独立して選択され;

R^6 および R^7 が、各々:

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルキレンオキシ- C_1-C_4 アルキレン、

C_2-C_4 アルケニル、

C_2-C_4 アルキニル、

- $(CR^{14}R^{14})_{n^1}$ -フェニル(ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- $(CHR^{13})_{n^1}$ - C_3-C_6 シクロアルキル(ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- $(CHR^{13})_{n^1}$ -4~10員のヘテロサイクリル(ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

- $(CHR^{13})_{n^1}$ -5~10員のヘテロアリール(ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、
 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 フェニルカルボニル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 アミノ- $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、
 4～10員のヘテロサイクリル-カルボニル

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子（ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリアル、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～8員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび-(CH₂)フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ、($C_6 - C_{10}$ アリアルカルボニルアミノ)、(5～10員のヘテロアリアルカルボニルアミノ) および-(CH₂)_n¹-フェニル（ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリアル、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^{10} が $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、およびハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである）からなる群より選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3、4または5より選択され；および

p が、各々、0、1または2より選択される

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0050】

さらに別の実施態様において、本発明は：

WがOまたはSであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは- $CR^8 = CR^9$ -であり；

R^1 が：

ハロ、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_2 - C_3$ アルケニル、

$C_2 - C_3$ アルキニル、

$C_3 - C_4$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ アルキルチオ、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである）、

ハロ- $C_3 - C_4$ シクロアルキル、

ハロ- $C_1 - C_2$ アルコキシ、および

ハロ- $C_1 - C_2$ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R^{1a}が：

H、

ハロ、

C₁ - C₄ アルキル、

C₂ - C₃ アルケニル、

C₂ - C₃ アルキニル、

C₃ - C₄ シクロアルキル、

C₁ - C₄ アルコキシ、

C₁ - C₄ アルキルチオ、

ハロ - C₁ - C₂ アルキル (1 ~ 5 個のハロゲンを含有し、ここでハロは F または C 10
1 である)

ハロ - C₃ - C₄ シクロアルキル、

ハロ - C₁ - C₂ アルコキシ、および

ハロ - C₁ - C₂ アルキルチオ

からなる群より独立して選択され；

R⁸ および R⁹ が：

H、

ハロ、

C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルコキシ、

ハロ - C₁ - C₂ アルキル、および

ハロ - C₁ - C₂ アルコキシ

からなる群より独立して選択され；

ただし、R^{1a}、R⁸ および R⁹ のうち少なくとも 1 つは H 以外の基であり；

R² が：

H、

フルオロ、

クロロ、および

CH₃

からなる群より選択され；

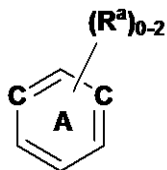
X¹ が CH、N または CR¹⁰ からなる群より選択され；

X²、X³ および X⁴ が CR³ または N より独立して選択され；

R³ が H、C₁ - C₃ アルキル、C₂ - C₃ アルケニル、C₂ - C₃ アルキニル、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキルチオ、ハロ、OH、CN、OCF₃、およびハロ - C₁ - C₃ - アルキル (1 ~ 5 個のハロゲンを含有する) からなる群より選択され；

R⁴ および R⁵ が H、C₁ - C₃ アルキル、ハロ - C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₃ アルキル、および C₁ - C₃ アルコキシ - C₁ - C₃ アルキルから独立して選択されるか、または R⁴ および R⁵ がそれらが結合する炭素と一緒にあって C₃ - C₇ シクロアルキル環を形成することができ；

【化 30】



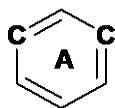
がフェニルまたは少なくとも 1 つの環原子が窒素である 6 員のヘテロアリール環であり、
その

20

30

40

【化 3 1】



環が 0 ～ 2 個の R^a 基で置換され；

B が $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ～ 10 員のヘテロアリール、4 ～ 10 員のヘテロサイクリル（炭素原子ならびに N、O および S から選択される 1 ～ 4 個のさらなるヘテロ原子を含有する）、および $C_3 - C_8$ シクロアルキル（不飽和を有してもよい）からなる群より選択され、それらのいずれもが 0 ～ 3 個の R^b 基で置換されており；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 10
 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル- $C_1 - C_4$ アルキル、（ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル）- $C_1 - C_4$ アルキル、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、または $C_1 - C_4$ アルキルチオより独立して選択される 0 ～ 7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 20
 R^7 、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5 ～ 6 員のヘテロアリール、および $C_1 - C_5$ アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルコキシ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノフェニル- $C_1 - C_4$ アルキル、（ジ- $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル）- $C_1 - C_4$ アルキル、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、または $C_1 - C_4$ アルキルチオより独立して選択される 0 ～ 7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され； 30

R^6 および R^7 が、各々：

H、

$C_1 - C_4$ アルキル、

ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルキレンオキシ- $C_1 - C_4$ アルキレン、

$C_2 - C_4$ アルケニル、

- $(CR^{14}R^{14})_n$ - フェニル（ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、O 40
 CHF_2 、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0 ～ 3 個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ - $C_3 - C_6$ シクロアルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ～ 3 個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ - 4 ～ 10 員のヘテロサイクリル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より独立して選択される 0 ～ 3 個の基で置換される）、

- $(CHR^{13})_n$ - 5 ～ 10 員のヘテロアリール（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C$ 50

4 アルキルからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

C_1-C_4 アルコシカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

アミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、および

4～10員のヘテロサイクリルカルボニル

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5または6員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される)、ならびにN、 NR^{13} 、OおよびS(O)_pより選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～8員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキルおよび-(CH_2)フェニルからなる群より独立して選択され；

R^{14} が、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコシカルボニルアミノ、(C_6-C_{10} アリールカルボニルアミノ) および-(CH_2)_n¹-フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0～3個の基で置換される) からなる群より独立して選択され、

R^{10} が C_1-C_4 アルキル、ハロ、およびハロ- C_1-C_2 アルキル (1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである) からなる群より選択され；

n^1 が、各々、0、1、2、3または4より選択され；および

p が、各々、0、1または2より選択される

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0051】

さらに別の実施態様にて、本発明は：

WがOであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは- $CR^8=CR^9$ -であり；

R^1 が：

ハロ、

C_1-C_2 アルキル、

シクロプロピル、

C_1-C_2 アルコキシ、

C_1-C_2 アルキルチオ、

ハロ- C_1-C_2 アルキル (1～5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはClである)、および

ハロ- C_3-C_4 シクロアルキル

からなる群より独立して選択され；

A chemical structure of a benzene ring. The ring is a hexagon with alternating double bonds. Two of the vertices are labeled with the letter 'C'. The center of the ring is labeled with the letter 'A'.

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ-C₁-C₄アルコキシ、OH、CN、NO₂、NR⁶

50

R^7 、 COOH 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、5～6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0～7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_4 アルケニル、

- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_{n^1}$ -フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、 OH 、 OCHF_2 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

- $(\text{CHR}^{13})_{n^1}$ - C_3-C_6 シクロアルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、 OH 、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

- $(\text{CHR}^{13})_{n^1}$ -4～10 員のヘテロサイクリル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、 OH 、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

- $(\text{CHR}^{13})_{n^1}$ -5～10 員のヘテロアリール (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、 OH 、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、

ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、

シアノ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 アルキル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニル、

C_1-C_4 アルキルカルボニル、

フェニルカルボニル、

C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、および

ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキルカルボニル、

からなる群より独立して選択されるか、

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5 または 6 員のヘテロアリール、 OH 、オキソ、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、ならびに N 、 NR^{13} 、 O および $\text{S}(\text{O})_p$ より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～8 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、独立して、各々、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび - (CH_2) フェニルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

R^{14} が、独立して、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノおよび- $(CH_2)_n$ -フェニル（ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5または6員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の基で置換される）からなる群より選択され、

n^1 が、各々、0、1、2または3より選択され；および
 p が、各々、0、1および2より選択される、
 ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

10

【0052】

一の実施態様において、本発明は：

WがOであり；

R^0 が R^1 または R^{1a} であり；

YがSまたは- $CR^8=CR^9$ -であり；

R^1 が：

C_1-C_2 アルキル、

C_1-C_2 アルコキシ、

C_1-C_2 アルキルチオ、および

ハロ- C_1-C_2 アルキル（1~5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC 20
 lである）

からなる群より独立して選択され；

R^{1a} が：

H、

フルオロ、

クロロ、

C_1-C_2 アルキル、

C_1-C_2 アルコキシ、

C_1-C_2 アルキルチオ、および

ハロ- C_1-C_2 アルキル（1~5個のハロゲンを含有し、ここでハロはFまたはC 30
 lである）

からなる群より独立して選択され；

R^8 および R^9 が：

H、

フルオロ、

クロロ、

CH_3 、

OCH_3 、

CF_3 、および

CHF_2

40

からなる群より独立して選択され；

ただし、 R^{1a} 、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つがH以外の基であり；

R^2 がHであり；

X^1 がCHまたはNからなる群より選択され；

X^2 および X^4 がCHであり；

X^3 が CR^3 であり；

R^3 がH、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、フルオロ、クロロ、 OCF_3 、およびハロ- C_1-C_2 アルキル（1~5個のハロゲンを含有する）からなる群より選択され；

R^4 および R^5 がHおよび C_1-C_6 アルキルから独立して選択され；

50

【化 3 3】



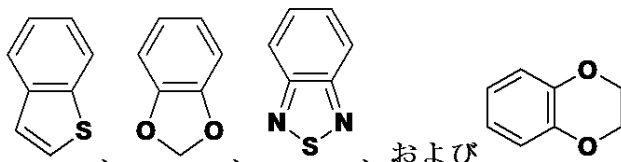
がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択され；

【化 3 4】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 3 5】



からなる群より選択され；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0~7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル (ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、(ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル)- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0~7 個の基で置換される) からなる群より独立して選択され；

R^6 および R^7 が、各々：

H、

C_1-C_4 アルキル、

ハロ- C_1-C_4 アルキル、

C_2-C_4 アルケニル、

-($CR^{14}R^{14}$) $_n$ -1-フェニル (ハロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、 CF_3 、 OCF_3 、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、 $OCHF_2$ 、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる 0～3 個の基で置換される)、

— (CHR^{1 3})_n¹—C₃—C₆ シクロアルキル (ハロ、CF₃、OCF₃、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ—C₁—C₄ アルキル、および C₁—C₄ アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

— (CHR^{1 3})_n¹—4～10 員のヘテロサイクリル (ハロ、CF₃、OCF₃、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ—C₁—C₄ アルキル、および C₁—C₄ アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

— (CHR^{1 3})_n¹—5～10 員のヘテロアリール (ハロ、CF₃、OCF₃、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、ヒドロキシ—C₁—C₄ アルキル、および C₁—C₄ アルキルからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、

ジ—C₁—C₄ アルキルアミノ—C₁—C₄ アルキル、

ジ—C₁—C₄ アルコキシ—C₁—C₄ アルキル、

ヒドロキシ—C₁—C₄ アルキル、

シアノ—C₁—C₄ アルキル、

C₁—C₄ アルコキシ—C₁—C₄ アルキル、

C₁—C₄ アルコキシカルボニル—C₁—C₄ アルキル、

C₁—C₄ アルコキシカルボニル、

C₁—C₄ アルキルカルボニル、および

フェニルカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

あるいはまた、R⁶ および R⁷ が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になって、炭素原子 (ハロ、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、5 または 6 員のヘテロアリール、OH、オキソ、ヒドロキシ—C₁—C₄ アルキル、C₁—C₄ アルキルおよび C₁—C₄ アルコキシからなる群より独立して選択される 0～3 個の基で置換される)、ならびに N、NR^{1 3}、O および S (O)_p より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～8 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{1 3} が、各々、H、および C₁—C₃ アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{1 4} が、各々、H、C₁—C₃ アルキル、およびハロ—C₁—C₂ アルキルからなる群より独立して選択され；

n¹ が、各々、0、1、2 または 3 より選択され；および

p が、各々、0、1 または 2 より選択される、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0053】

別の態様において、本発明は：

W が O であり；

R⁰ が R¹ または R^{1 a} であり；

Y が S または —CH=CH— であり；

R¹ が：

CH₃、

OCH₃、

SCH₃、

CHFCH₃、および

CF₂CH₃

からなる群より独立して選択され；

R^{1 a} が：

クロロ、

CH₃、および

OCH₃

からなる群より独立して選択され；

- R^2 が H であり；
 X^1 が CH であり；
 X^2 および X^4 が CH であり；
 X^3 が CR^3 であり；
 R^3 が $OC H_3$ 、フルオロ、およびクロロからなる群より選択され；
 R^4 および R^5 が H および CH_3 から独立して選択され；

【化 3 6】



10

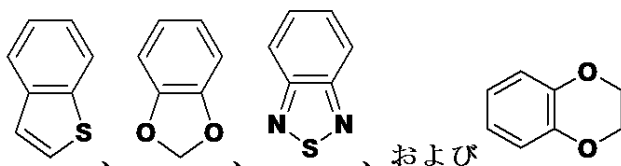
がフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群より選択され；

【化 3 7】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、

【化 3 8】



20

からなる群より選択され；

R^a が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

30

R^b が、各々、H、ハロ、ハロ- C_1-C_4 アルコキシ、OH、CN、 NO_2 、 NR^6 、 R^7 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $(C=O)NR^6R^7$ 、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 $S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^6R^7$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^6R^7$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5～6 員のヘテロアリール、および C_1-C_5 アルキル（ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、OH、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルコキシ、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノフェニル- C_1-C_4 アルキル、（ジ- C_1-C_4 アルコキシ- C_1-C_4 アルキル）- C_1-C_4 アルキル、ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、および C_1-C_4 アルキルチオから独立して選択される 0～7 個の基で置換される）からなる群より独立して選択され；

40

R^6 および R^7 が、各々：

H、

50

$C_1 - C_4$ アルキル、
 ハロ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $ジ-C_1 - C_4$ アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $ジ-C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 シアノ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_1 - C_4$ アルキル、
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ アルキル、および
 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル

からなる群より独立して選択されるか；

10

あるいはまた、 R^6 および R^7 が、同じ窒素に結合する場合に、一緒になってハロ、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、OH、オキソ、ヒドロキシ- $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群より独立して選択される 0～2 個の基で置換される炭素原子、ならびに N、 NR^{1-3} 、O および $S(O)_p$ より選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～7 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{1-3} が、各々、H および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{1-4} が、各々、H および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群より独立して選択され；

n^1 が、各々、0、1、2 または 3 より選択され；および

p が、各々、0、1 および 2 より選択される、

20

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0054】

さらに別の実施態様において、本発明は：

X^1 が CH または N であり；

R^1 が $C_1 - C_3$ アルコキシまたはハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5 個のハロゲンを含有する）であり；

R^2 が H であり；

R^3 が H、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたはハロゲンであり；

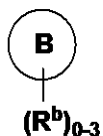
【化 39】

30



がフェニル、ピリジルおよびピリミジニルからなる群より選択され、そのすべてが 0～2 個の R^a 基で置換され；

【化 40】



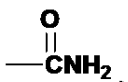
40

が：

a) フェニル；

b) フェニル（ハロ、OH、ハロ- $C_1 - C_2$ アルキル（1～5 個のハロゲンを含有する）、CN、 NO_2 、

【化 41】



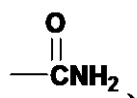
N（アルキル）₂、 CF_3 、 $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ アルコキシより選択される 1～2 個の R^b で置換される）；

50

- c) フェニル (ヘテロシクロ基に縮合する) ;
 d) 5 または 6 個の環原子を含有する単環式ヘテロアリール (
- 1 個の酸素原子、
 - 2 個の窒素原子、
 - 2 個の硫黄原子、
 - 1 個の窒素原子、
 - 1 個の硫黄原子、
 - 1 個の酸素原子、
- またはその組み合わせ

を含有する) であって、その単環式ヘテロアリールがハロ、CN、NO₂、OH、C₁ - C₄ アルキル、ハロ-C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ-C₁ - C₄ アルコキシ、

【化 4 2】



N (アルキル)₂、C₁ - C₄ アルコキシ-C₁ - C₄ アルコキシ、COOH、C₁ - C₄ アルコシカルボニル、ヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリルカルボニルより選択される 0 ~ 2 個の R^b 置換基で置換され; および

e) 8 または 9 個の環原子を含有し、その環中に硫黄原子、窒素原子またはそれらの組み合わせを含有する二環式ヘテロアリール

からなる群より選択される

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0055】

さらに別の実施態様において、本発明は、実施例より選択される化合物、好ましくは実施例 3 ~ 114 より選択されるところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0056】

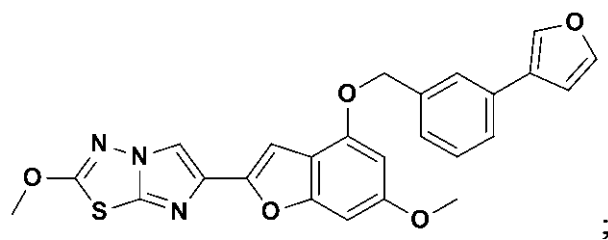
さらに別の実施態様において、本発明は、以下の化合物:

10

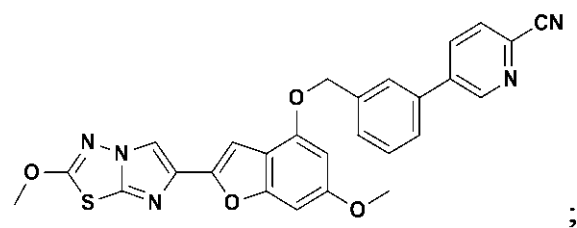
20

30

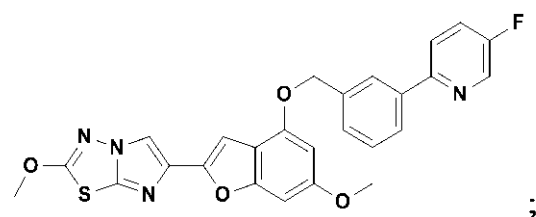
【化 4 3】



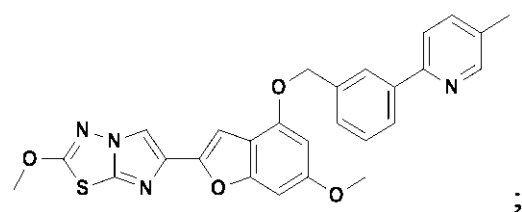
;



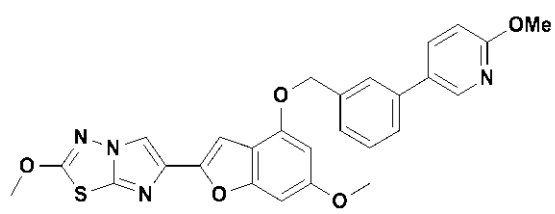
;



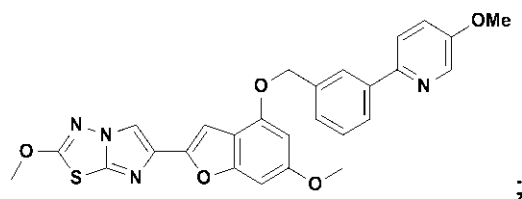
;



;



;



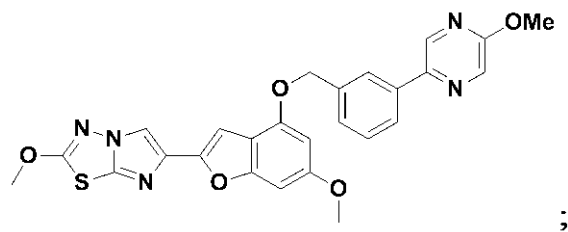
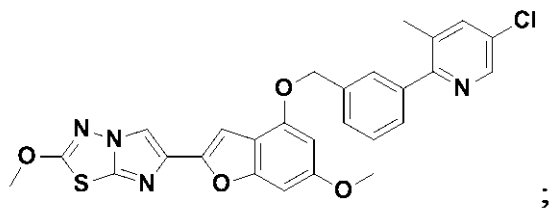
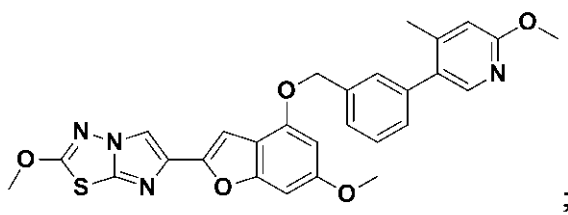
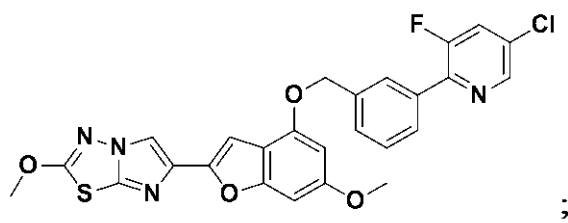
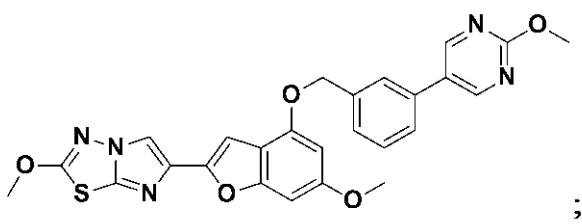
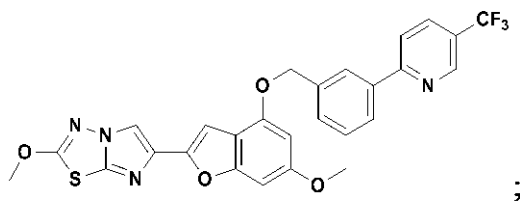
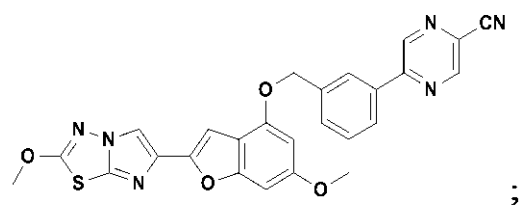
;

10

20

30

【化 4 4】



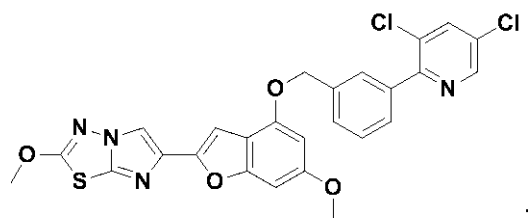
10

20

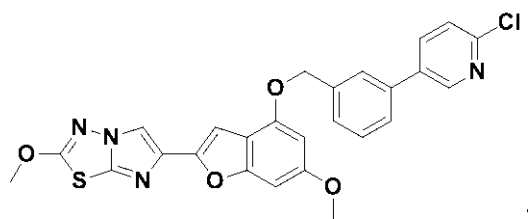
30

40

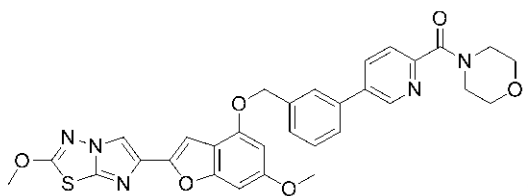
【化 4 5】



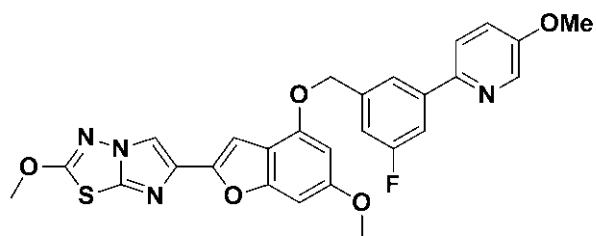
;



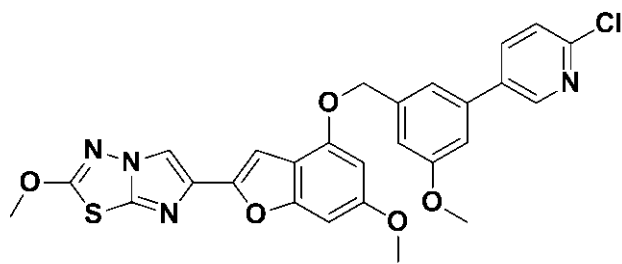
;



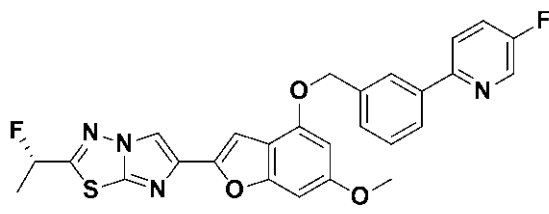
;



;



;



;

10

20

30

40

COC1=NC=NC=C1C2=CC(OC)=C(OC)C(OC)C2OC3=C(C4=NC=NC=C4S5C(=N3)N=CN=C5C)C6=CC=CC=C6O

2

COc1nc2nc3c(nc12)sc(OC)c3-c4cc5c(c6cc(OC)c(OC)c6c45)oc7cc(OC)c(OC)c7OCC8=CC=C(C=C8)C9=CC=CC=C9N=C9

2

10

COc1nc2nc(s2c1C1=CC=C2C(=C1)OC)C3=CC=C(C=C3)C(OC)C=C4C(=C3)OC(=C4)C5=CC=CC(=C5)N=C6C=CC(=C6)N

2

20

COc1nc2cc(COc3cc4c(c1)oc5c(c3)oc6c5nc7c6nc(OC)s7)c4)c2n

2

COc1ccc(cc1)/N=C/c2ccc(OCC3C(OC)C(OC)C4=C3Oc5cc6c(cc45)nnc6S7C(=O)OC7)c2

2

30

COc1nc2cc(COc3cc(F)cc(COc4c5cc6c(cc4)oc7c(c6)nc8c7sc(C)nc8)n5)cc3)cc2n1

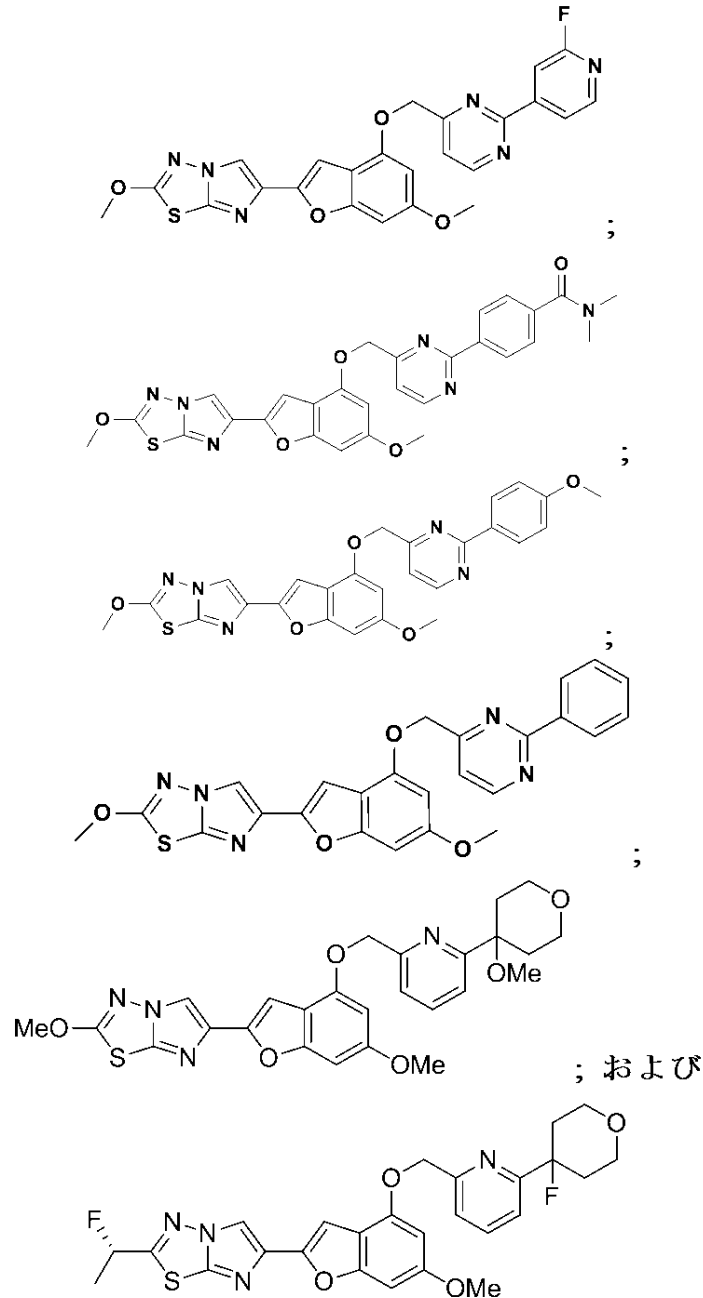
2

CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccncc2COc3cc(OC)c4c(c3)oc(cc45c3nnc6s(c(=O)OC)nc65)O

2

40

【化 4 7】



より選択されるところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0057】

好ましくは、本発明の PAR 4 化合物は、FLIPR アッセイ（下記に記載）にて、約 10 μ M、好ましくは 5 μ M 以下、より好ましくは 500 nM 以下、さらにより好ましくは 10 nM 以下の IC₅₀ を有する。これらの化合物の多数の活性データが実施例 F の表に示される。

【0058】

ある実施態様において、本発明は、少なくとも 1 つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを提供する。

【0059】

ある実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療上の有効量の式 I、IAA、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH、IJ、IK、IL、IM、IP または IQ の化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ま

10

20

30

40

50

しくは実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和物を、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0060】

ある実施態様において、本発明は、別の治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい態様において、本発明は、別の治療剤が抗血小板薬またはその組み合わせであるところの、医薬組成物を提供する。好ましくは、抗血小板薬は P2Y12 アンタゴニストおよび／またはアスピリンである。好ましくは、P2Y12 アンタゴニストはクロピドグレル、チカグレロール、またはラスグレールである。別の好ましい実施態様において、本発明は、別の治療剤が抗凝血剤またはその組み合わせであるところの、医薬組成物を提供する。好ましくは、抗凝血剤は FXa 阻害剤、FXIa 阻害剤またはトロンビン阻害剤である。好ましくは、FXa 阻害剤はアピキサバンまたはリバロキサバンである。好ましくは、トロンビン阻害剤はダビガトランである。本発明にて有用であるかもしれない FXIa 阻害剤の例として、国際特許出願公開番号 WO2011/10040 を参照のこと。

10

【0061】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または予防方法であって、かかる治療または予防を必要とする対象（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを投与する工程を含む、方法を提供する。

20

【0062】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次または二次予防方法であって、その治療または予防を必要とする患者（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の式 I、IAA、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH、IJ、IK、IL、IM、IP または IQ の化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは、実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和物を投与する工程を含み、ここで該血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、脳血管血栓塞栓性障害、および心室または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群より選択されるところの、方法を提供する。

30

【0063】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次または二次予防方法であって、その治療または予防を必要とする患者（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の式 I、IAA、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH、IJ、IK、IL、IM、IP または IQ の化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは、実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和物を投与する工程を含み、ここで該血栓塞栓性障害が、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞、心房細動、心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈性血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、癌関連性血栓症、および血液が人工物の表面に曝され、血栓症を促進する医療用移植片、デバイスおよび操作よりもたらされる血栓症からなる群より選択されるところの、方法を提供する。

40

【0064】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次または二次予防方法であって、その治療または予防を必要とする患者（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の式 I、IAA、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH、IJ、IK、IL、IM、IP または IQ の化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは、実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和

50

物を投与する工程を含み、ここで該血栓塞栓性障害が、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、S T上昇型心筋梗塞、および非S T上昇型心筋梗塞からなる群より選択されるところの、方法を提供する。

【0065】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次または二次予防方法であって、その治療または予防を必要とする患者（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の式 I、I A A、I A、I B、I C、I D、I E、I F、I G、I H、I J、I K、I L、I M、I PまたはI Qの化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは 実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和物を投与する工程を含み、ここで該血栓塞栓性障害が一過性虚血性発作および脳卒中からなる群より選択されるところの、方法を提供する。

10

【0066】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次または二次予防方法であって、その治療または予防を必要とする患者（例えば、ヒト）に、治療上の有効量の式 I、I A A、I A、I B、I C、I D、I E、I F、I G、I H、I J、I K、I L、I M、I PまたはI Qの化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは、実施例 3～114 より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグエステル、または溶媒和物を投与する工程を含み、ここで該血栓塞栓性障害が末梢動脈性疾患であるところの、方法を提供する。

20

【0067】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、一次心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢閉塞性動脈症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈性血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が人工物の表面に曝され、血栓症を促進する医療用移植片、デバイスおよび操作よりもたらされる血栓症から選択されるところの、上記した方法を含む。

【0068】

ある実施態様において、本発明は、血小板凝集を阻害または予防する方法であって、その阻害または予防を必要とする対象（ヒトなど）に、治療上の有効量の式 I、I A A、I A、I B、I C、I D、I E、I F、I G、I H、I J、I K、I L、I M、I PまたはI Qの化合物、好ましくは、実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは 実施例 3～114 より選択される化合物である、P A R 4 アンタゴニストを投与する工程を含む、方法を含む。

30

【0069】

発明の他の実施態様

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグエステルを製造するための方法を提供する。

40

【0070】

ある実施態様において、本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグエステルを製造するための中間体を提供する。

【0071】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または予防方法であって、その治療または予防を必要とする対象（例えば、ヒト）に、治療的に有効量の、P A R 4 に結合する化合物（本発明の式 I の化合物など）を投与し、P A R 4 切断および／またはシグナル伝達を阻害することを含み、ここで該対象が二元的 P A R 1 / P A R 4 血小板受容体レパートリーを有するところの、方法を提供する。

50

【0072】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または予防の療法に用いるための本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルを提供する。

【0073】

ある実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または予防用の医薬を製造するための、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグエステルの使用も提供する。

【0074】

本発明は、その精神または本質的特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載の本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを包含する。本発明のいずれかおよび全ての実施態様は、いずれかの他の実施態様と組み合わせるさらなる実施態様を記載してもよいと理解される。また、該実施態様の各々個々の要素はそれぞれの独立した実施態様であると理解される。さらには、一の実施態様のいずれの要素も、さらなる実施態様を記載するために、いずれかの実施態様からのいずれかおよび全ての他の要素と組み合わせることも意図とする。

【0075】

化学

本発明の化合物は1または複数の不斉中心を有してもよい。特記されない限り、本発明の化合物のすべてのキラル体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は本発明に含まれる。オレフィン、C=N二重結合等の多数の幾何異性も化合物中に存在してもよく、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれると考えられる。本発明の化合物のシスーおよびトランスー幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することによるなどの光学活性体をどのように製造するかは当該分野にて周知である。具体的な立体化学または異性体の形態が具体的に指示されない限り、すべてのキラル体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体の形態およびすべての幾何異性体の形態の構造物が意図されるものとする。化合物の（または不斉炭素の）立体配置（シスー、トランスーあるいはRまたはS）について具体的な言及がなされない限り、その場合には異性体のいずれか一つ、または1以上の異性体の混合物が意図されるものとする。製造方法は、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使用しうる。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離され得る。本発明の化合物、およびその塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれると解される。

【0076】

本発明の化合物の分子量は、好ましくは、1モルに付き約800グラム未満である。

【0077】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、単独で、または他の基の一部として、炭素数が1～10であるか、または特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことを意図とする。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」（またはアルキレン）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C_{1-C6}アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されないか、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（E

t)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、およびその鎖異性体等が挙げられ、かかる基はハロ、例えばF、Br、ClまたはI、あるいはCF₃、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)またはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキル、および/またはアルキルチオならびに(=O)、OR_a、SR_a、(=S)NR_aR_b、N(アルキル)₃⁺、NR_aSO₂、NR_aSO₂R_c、SO₂R_cSO₂NR_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-C₄アルキレン)NR_aR_b、C(=O)NR_a(SO₂)R_b、CO₂(C₁-C₄アルキレン)NR_aR_b、NR_aC(=O)R_b、NR_aCO₂R_b、NR_a(C₁-C₄アルキレン)CO₂R_b、=NOH、=NOアルキルなどの1ないし4個の置換基を所望により含んでもよく、ここでR_aおよびR_bは、同一または異なり、水素、アルキル、アルケニル、CO₂H、CO₂(アルキル)、C₃-C₇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ないし7員のヘテロシクロ、または5ないし6員のヘテロアリールから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合する場合に、一緒になってヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成してもよく、R_cは、水素以外の、R_aおよびR_bと同じ基より選択される。R_aおよびR_b基(水素以外の基である場合)の各々、およびR_c基の各々は、R_a、R_b、および/またはR_cのいずれか利用可能な炭素または窒素原子で結合した3個までのさらなる置換基を所望により有してもよく、該置換基は同一または異なり、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、O(C₁-C₆アルキル)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁-C₆アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁-C₆アルキル)、NHCO₂(C₁-C₆アルキル)、-S(C₁-C₆アルキル)-NH₂、NH(C₁-C₆アルキル)N(C₁-C₆アルキル)₂、N(CH₃)₃⁺、SO₂(C₁-C₆アルキル)、C(=O)(C₁-C₄アルキレン)NH₂、C(=O)(C₁-C₄アルキレン)NH(アルキル)、C(=O)(C₁-C₄アルキレン)n(C₁-C₄アルキル)₂、C₃-C₇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、4~7員のヘテロシクロ、または5~6員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される。置換された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、該環系は以下に定義されたとおりであり、かくしてまた下記されるように0、1、2または3個の置換基を有してもよい。

【0078】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、単独で、または他の基の一部として、直線または分岐構造のいずれかの炭化水素鎖であって、その鎖に沿ったいずれか安定した位置で生じる1または複数の炭素-炭素二重結合を有するものを包含することを意図とする。例えば、「C₂-₆アルケニル」(またはアルケニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含することを意図とする。アルケニルの例として、以下に限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられ、それらは1~4個の置換基で、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ア

ルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリアルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および／またはアルキルチオで所望により置換されてもよい。

【0079】

「アルキニル」または「アルキニレン」、単独で、または他の基の一部として、直線または分岐構造のいずれかの炭化水素鎖であって、その鎖に沿ったいずれか安定した位置で生じる1または複数の炭素-炭素三重結合を有するものを包含することを意図とする。例えば、「C₂-₆アルキニル」（またはアルキニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキニル基；例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルを包含することを意図とし、それらは1〜4個の置換基で、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリアル、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリアルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および／またはアルキルチオで所望により置換されてもよい。

10

【0080】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、単独で、または他の基の一部として、-O-アルキル基（ここで、アルキルは上記と同意義である）をいう。「C₁-₆アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルコキシ基を包含することを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ）、およびt-ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、単独で、または他の基の一部として、特定される数の炭素原子を有する上記のアルキル基またはアルコキシ基が硫黄架橋を介して結合する基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

20

【0081】

「ハロ」または「ハロゲン」は、単独で、または他の基の一部として、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。

【0082】

「ハロアルキル」は、特定される数の炭素原子を有し、1〜7個のハロゲン、好ましくは1〜4個のハロゲン、好ましくはFおよび／またはClで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例として、特定される数の炭素原子を有し、1〜7個のフッ素原子、好ましくは1〜4個のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする、「フルオロアルキル」も挙げられる。

30

【0083】

「ハロ-C₁-C₂アルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、特定される数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基が酸素架橋を介して結合する基を表す。例えば、「C₁-₆ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、特定される数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基が硫黄架橋を介して結合する基；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

40

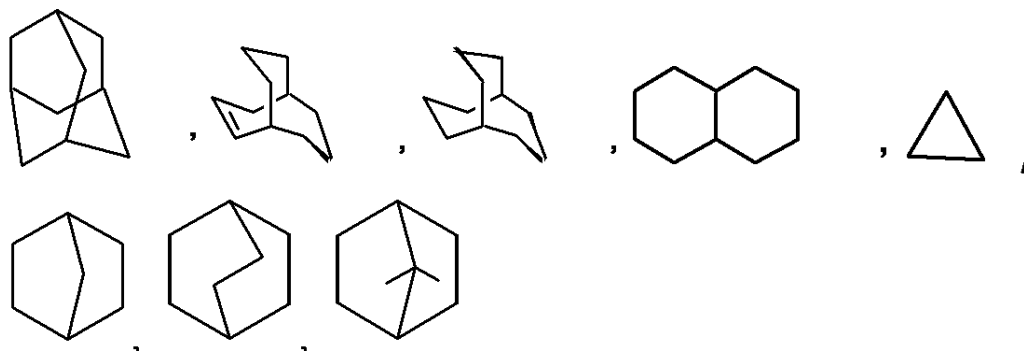
【0084】

特に断りがなければ、本明細書で用いられる「シクロアルキル」なる語は、単独で、または他の基の一部として、飽和または部分的に不飽和の（1または2個の二重結合を含有する）1ないし3個の環を含有する環状炭化水素基（単環式アルキル、二環式アルキル（

50

またはビスクロアルキル)、および三環式アルキルを含み、合計で3～10個の環を形成する炭素を含有する)($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)であって、アリアルで記載されるような1または2個の芳香族環に縮合してもよく、それはシクロプロピル、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、シクロデシル、シクロドデシル、シクロヘキセニル、ノルボルニル、

【化48】



10

を包含し、そのいずれの基も、所望により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、アリアルオキシ、アリアルアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリアルカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、および/またはアルキルで記載のいずれかの置換基などの1～4個の置換基で所望により置換されてもよく、ならびにかかる基は2個のフリーボンド、すなわち連結基を含んでもよい。

20

【0085】

本明細書で用いられる場合、「炭素環」または「炭素環残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、または7員の単環式または二環式環、あるいは7、8、9、10、11、12、または13員の二環式または三環式環をいうことを意図とし、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0] ビシクロオクタン、[4.3.0] ビシクロノナン、[4.4.0] ビシクロデカン、[2.2.2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環も炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2] ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、およびインダニルである。「炭素環」なる語が用いられる場合、「アリアル」を含むことを意図とする。1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子と連結する場合に、架橋環が生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環で記載される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。

30

40

【0086】

「アリアル」基は単環式または多環式芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチル、およびフェナントラニルを包含する。アリアル基は周知であり、例えば、Lewis, R. J. 編、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載される。「 $C_6 - C_{10}$ アリアル」はフェニルおよびナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリアル」、「 $C_6 - C_{10}$ アリアル」または「芳香族残基」は、置換されていないか、またはOH、 $OC_1 - C_3$ アルコキシ、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 CO_2H 、および CO_2CH_3 から選択される1～3個の基で置換さ

50

れてもよい。

【0087】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクロ」または「ヘテロ環」なる語の基は、飽和または部分不飽和であって、炭素原子、ならびにN、NH、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子からなる、安定した4～14員の単環式、二環式、または三環式ヘテロ環式環を意味することを意図し、上記のヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環と縮合しているいずれの二環式基をも包含する。窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよい（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ 、ここで、pは0、1、または2である）。窒素原子は、置換されていても、置換されなくてもよい（すなわち、定義するならば、NまたはNRであり、ここで、RはHまたは別の置換基である）。ヘテロ環式環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合し、安定した構造をもたらしてもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、OH、 OC_1-C_3 アルコキシ、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_3 アルキル、 CO_2H および CO_2CH_3 から選択される1～3個の基で、炭素または窒素原子上で所望により置換されてもよい。ヘテロサイクル中の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。スピロ環および架橋環はまたヘテロサイクルの定義に含まれる。1または複数の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に架橋環が生じる。架橋環の例として、以下に限定されないが、一炭素原子、二炭素原子、一窒素原子、二窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環で記載される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。「ヘテロサイクル」なる語を用いる場合、ヘテロアリアルを包含することを意図としない。

【0088】

単環式ヘテロ環基の例として、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、イソキサゾリニル、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-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、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-ジオキソラン、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル等が挙げられる。

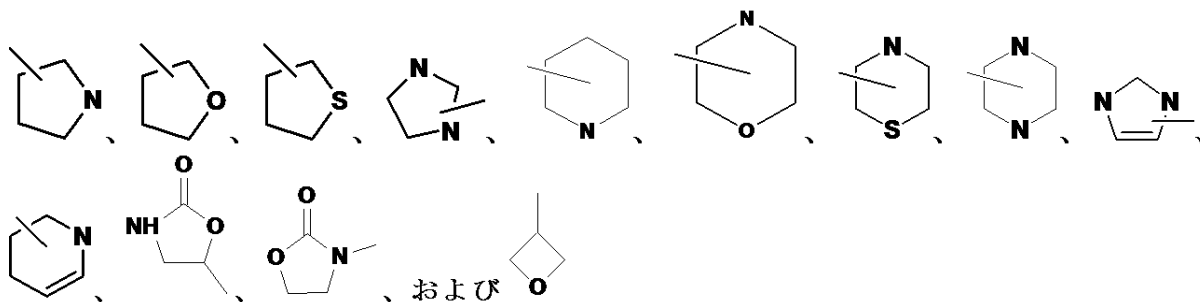
【0089】

二環式ヘテロシクロ基の例として、キヌクリジニルが挙げられる。

【0090】

好ましいヘテロシクロ基は

【化49】



を包含し、これらは所望により置換されてもよい。

【0091】

本明細書で用いられる場合、「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子の環原子を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素をいうことを意図とする。ヘテロアリールは、限定されるものではないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリール基は、置換されていないか、OH、 OC_1-C_3 アルコキシ、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 C_1-C_3 アルキル、 CO_2H および CO_2CH_3 から選択される1~3個の基で置換される。窒素原子は置換されているか、または置換されていない（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されたとすれば、Hまたは他の置換基である）。窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよい（すなわち、 $\text{N}\rightarrow\text{O}$ および $\text{S}(\text{O})_p$ 、ここで、pは0、1、または2である）。架橋環はヘテロアリールの定義にも含まれる。1または複数の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に架橋環が生じる。架橋環の例として、以下に限定されないが、一炭素原子、二炭素原子、一窒素原子、二窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環で記載される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。

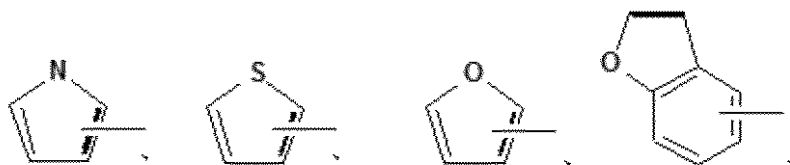
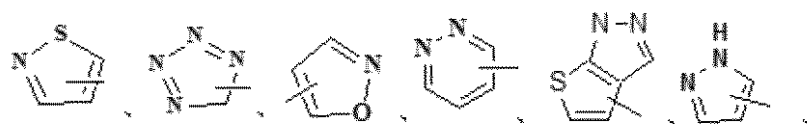
10

20

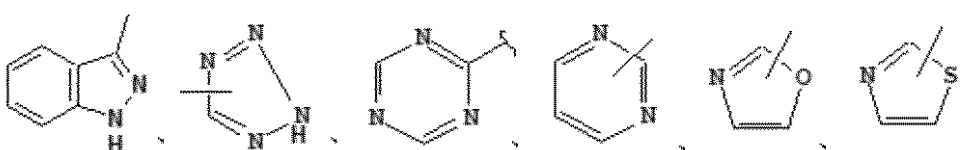
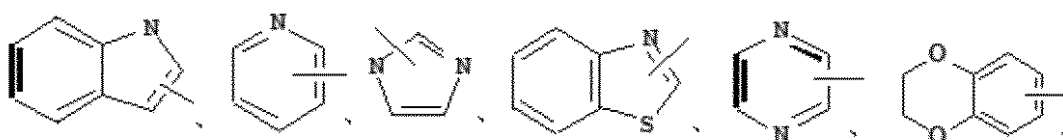
【0092】

好ましいヘテロアリール基は

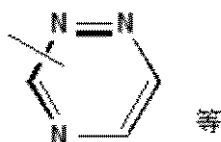
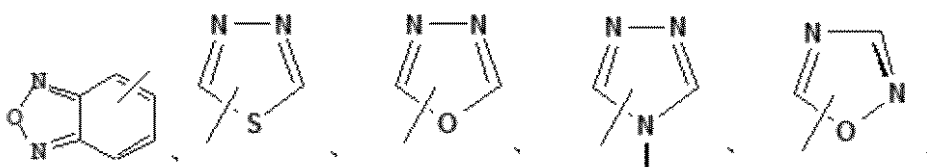
【化 5 0】



10



20



等

30

を包含する。

【0093】

「不飽和」なる語が、本明細書中、環または基に言及して用いられる場合、その基等は完全にまたは部分的に不飽和であってもよい。

【0094】

「アシル」なる語が、単独で、または他の基の一部として、有機基に連結するカルボニル基をいい、より詳細には、 $C(=O)R_e$ 基、ならびに有機基に連結する二価の基、 $-C(=O)-$ または $-C(=O)R_e-$ をいう。 R_e 基は、本明細書で定義されるようなアルキル、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より選択されるか、あるいは必要に応じて、対応する二価の基、例えば、アルキレン、アルケニレン等より選択される。

40

【0095】

環または他の基に結合する

【化 5 1】

「 $\sim$ 」または「 ζ —」または「 $-\zeta-$ 」

なる表示はフリーボンドまたは連結基をいう。

【0096】

50

明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物、ならびに医薬的に許容される化合物として有用である化合物、および／または医薬的に許容される化合物を製造するのに有用である中間化合物を提供するように、当業者により選択され得る。

【0097】

「対イオン」なる語は、塩化物、臭化物、水酸化物、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電したものを表すのに使用される。

【0098】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、その場合には原子上の2個の水素が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。

【0099】

本発明の化合物で窒素原子がある場合（例えば、アミン）では、これらの原子は、酸化剤（例えば、 $mCPBA$ および／または過酸化水素）で処理することにより N -オキシドに変換され、本発明の他の化合物とすることができる。かくして、特定および請求される窒素原子は特定される窒素およびその N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）誘導体の両方に及ぶものと考えられる。本発明の化合物に四級炭素原子がある場合には、これらの原子はケイ素原子と置き換えることができるが、 $Si-N$ または $Si-O$ 結合を形成することはない。

【0100】

任意の可変基が化合物の構成または式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0～3個の R^{3a} 基で置換して示される場合、その場合、該基は3個までの R^{3a} 基で所望により置換されてもよく、 R^{3a} は、各々、 R^{3a} の定義から独立して選択される。また、置換基および／または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0101】

置換基との結合が環の2つの原子を連結する結合と交差して示される場合、その場合にはかかる置換基は環上のいずれの原子に結合してもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式で示される化合物の残基と結合する場合に、その原子が特定されることなく列挙される場合、その場合にはかかる置換基はその置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および／または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0102】

「医薬的に許容される」なる語は、本明細書にて、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および／または他の問題または合併症がなく、合理的な利点／危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいうのに用いられる。

【0103】

本明細書で用いられる場合、「医薬的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。医薬的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩基塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常は無毒の塩は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等）より誘導される塩；有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、

グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等）から調製される塩を包含する。

【0104】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合物中で反応させることにより調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Allen, L.V.編、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)に記載されており、その開示を引用することにより本明細書に組み入れることとする。

10

【0105】

また、式Iの化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤（すなわち、式Iの化合物）を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神の範囲内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

a) Bundgaard, H.編、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K.ら編、Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」, Krosgaard-Larsen, P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991)；

20

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992)；

d) Bundgaard, H.ら、J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988)；

e) Kakeya, N.ら、Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984)；および

f) Rautio, J (編集者)、Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011。

【0106】

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D.編、Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, 2006, 再発行)；Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編、The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (1999)に記載されている。

30

【0107】

本発明の同位体標識された化合物、すなわち、記載される1または複数の原子がその原子の同位体（例えば、 ^{13}C により、または ^{14}C により置き換えられる ^{12}C ；重水素および三重水素を含む水素の同位体）と置き換えられている化合物も、本明細書にて提供される。かかる化合物は、種々の使用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測定する標体および試薬として、あるいは本発明の化合物のインビボまたはインビトロでの生物学的受容体への結合を画像化するのに、使用され得る。

40

【0108】

本発明の化合物は、その調製の後で、該化合物を98重量%以上、好ましくは99重量%以上の量で含有する（「実質的に純粋な」）組成物を得るのに、単離かつ精製されるのが好ましく、ついで本明細書に記載されるように用いられるか、または処方される。かかる「実質的に純粋な」化合物も、本明細書にて、本発明の一部であると考えられる。

【0109】

「安定した化合物」および「安定した構造」は、反応混合物から有用な純度に至るまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固な化合物であることを意味す

50

る。本発明の化合物は、N－ハロ、S（O）₂HまたはS（O）H基を含まないことが好ましい。

【0110】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0111】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1x」は1回と、「2x」は2回と、「3x」は3回と、「℃」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「sat」または「sat'd」は飽和と、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RPHPLC」は逆相HPLCと、「TLC」は薄層クロマトグラフィーと、「SM」は出発物質と、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「¹H」はプロトンと、「δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなど、「Hz」はヘルツと、「t1c」は薄層クロマトグラフィーと定義される。「α」、「β」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学記号である。

【表1-1】

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i-Bu	イソブチル
t-Bu	tert-ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
AcOH	酢酸
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール
HOAc	酢酸
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

【表 1 - 2】

B B r ₃	三臭化ホウ素
B o c	t e r t -ブチルオキシカルボニル
c DNA	相補的DNA
C D C l ₃	重水素化クロロホルム
CH ₂ C l ₂	ジクロロメタン
CH ₃ C N	アセトニトリル
A C N	アセトニトリル
D A B C O	1, 4 -ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン
D C E	1, 2 -ジクロロエタン
D C M	ジクロロメタン
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
D I E AまたはD I P E A	N, N, -ジイソプロピルエチルアミン
D M E	1, 2 -ジメトキシエタン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M A P	N, N -ジメチルアミノピリジン
D M S O	ジメチルスルホキシド
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド
EDC (またはEDC・H C l) またはEDC I (ま たはEDC I・H C l) 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・塩酸塩または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
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
HATU	O - (7 -アザベンゾトリアゾール - 1 -イル) - N, N , N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホ スフェート
H C l	塩酸
HEPES	4 - (2 -ヒドロキシエチル) ピペラキシン - 1 -エタン スルホン酸
H e x	ヘキサン
HOBtまたはHOBT	1 -ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物
ヒューニッヒ塩基	N, N -ジイソプロピルエチルアミン
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
m C P B Aまたは m - C P B A	メタ - クロロ過安息香酸

10

20

30

【表 1 - 3】

NMM	N-メチルモルホリン
Pd/C	パラジウム炭素
PPA	ポリリン酸
PS	ポリスチレン
PXPd ₂	ビス [ジ-tert-ブチルホスフィノウスクロロド- <i>k</i> P] ジ- <i>m</i> -クロロジクロロジパラジウム
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TRIS	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン
KOAc	酢酸カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NH ₃	アンモニア
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
OTs	トシレート、パラトルエンスルホネート
PBr ₃	三臭化リン
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)
(S, S)-EtDu PhosRh (I)	(+)-1, 2-ビス ((2S, 5S)-2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート

【0112】

本発明の化合物は有機合成の分野の当業者に公知の多くの方法で調製され得る。本発明の化合物は、以下に記載の方法を合成有機化学の分野で公知の合成方法と共に用いて、あるいは当業者に明らかなようにそれに変形を加えて合成することができる。好ましい方法は、限定されないが、以下に記載の方法を包含する。該反応は、使用される試薬および材料に適し、変換がなされるのに適する溶媒または混合溶媒中で行われる。分子上に存在する官能性が提案される変換に適合する必要があることは有機合成の分野における当業者によって理解される。このことは、時には、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、一の特定のプロセスのスキームを他のスキームの中から選択する判断を要求することとなる。

【0113】

この分野における合成経路の計画にて別に主として考慮することは、本発明の化合物にある反応性官能基を保護するのに使用される保護基の賢明な選択であることも理解されよう。多くの変形を熟練者に示す信頼できる文献が、Wutsら (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)) である。

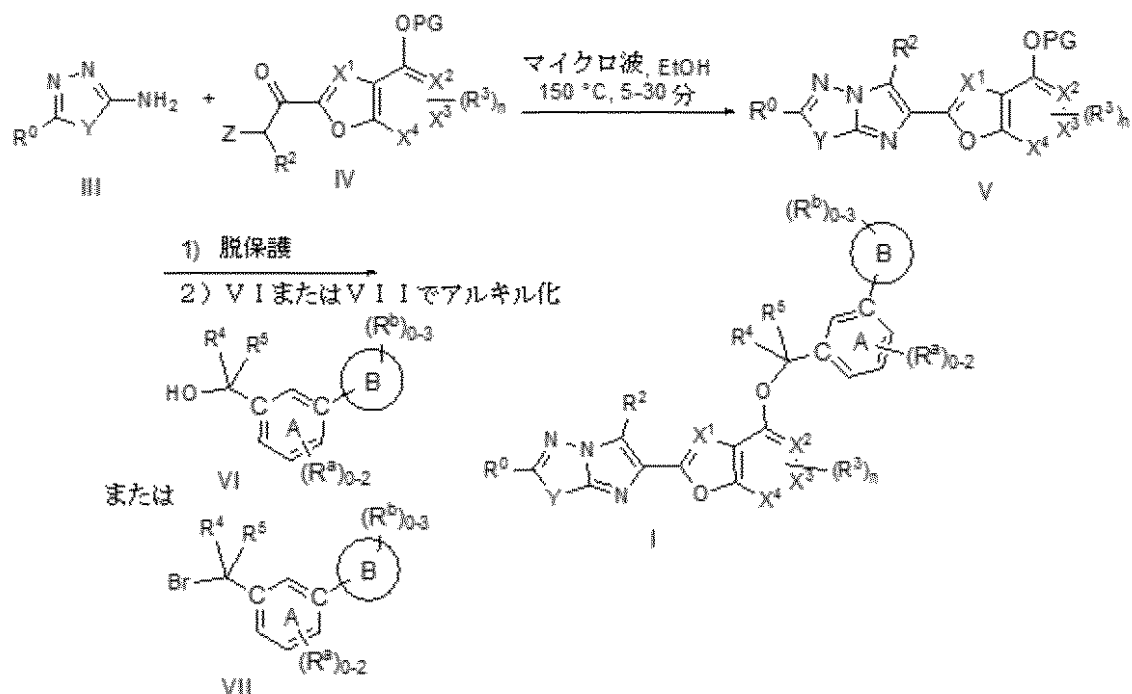
【0114】

本発明の式 I の化合物は、スキーム 1 に示されるように、式 III のアミンを、式 IV のケトン (プロミド、ヨーダイドまたはトシレートなどの脱離基 Z、およびベンジルなどの保護基 PG を含有する) と縮合させることで得ることができる。式 III および IV の化合物は共に市販品として入手可能であるか、または当業者に公知の手段により調製され

得る。この縮合は加熱により（熱的に加熱するか、マイクロ波を照射するかのいずれかにより）促進される。保護基は当該分野で公知の方法により、例えば、ペンタメチルベンゼンの存在下、 -78°C で BCl_3 を用いて処理することにより除去され得る。続いて、光延条件下でアルコール VI を、あるいは炭酸カリウムなどの塩基の存在下でブロミド VII のいずれかを用いてアルキル化に付し、式 I の化合物を得る。アルコールおよびブロミド VI および VII は市販品として入手可能であるか、または当該分野で公知の方法により調製され得る。

【化52】

スキーム1

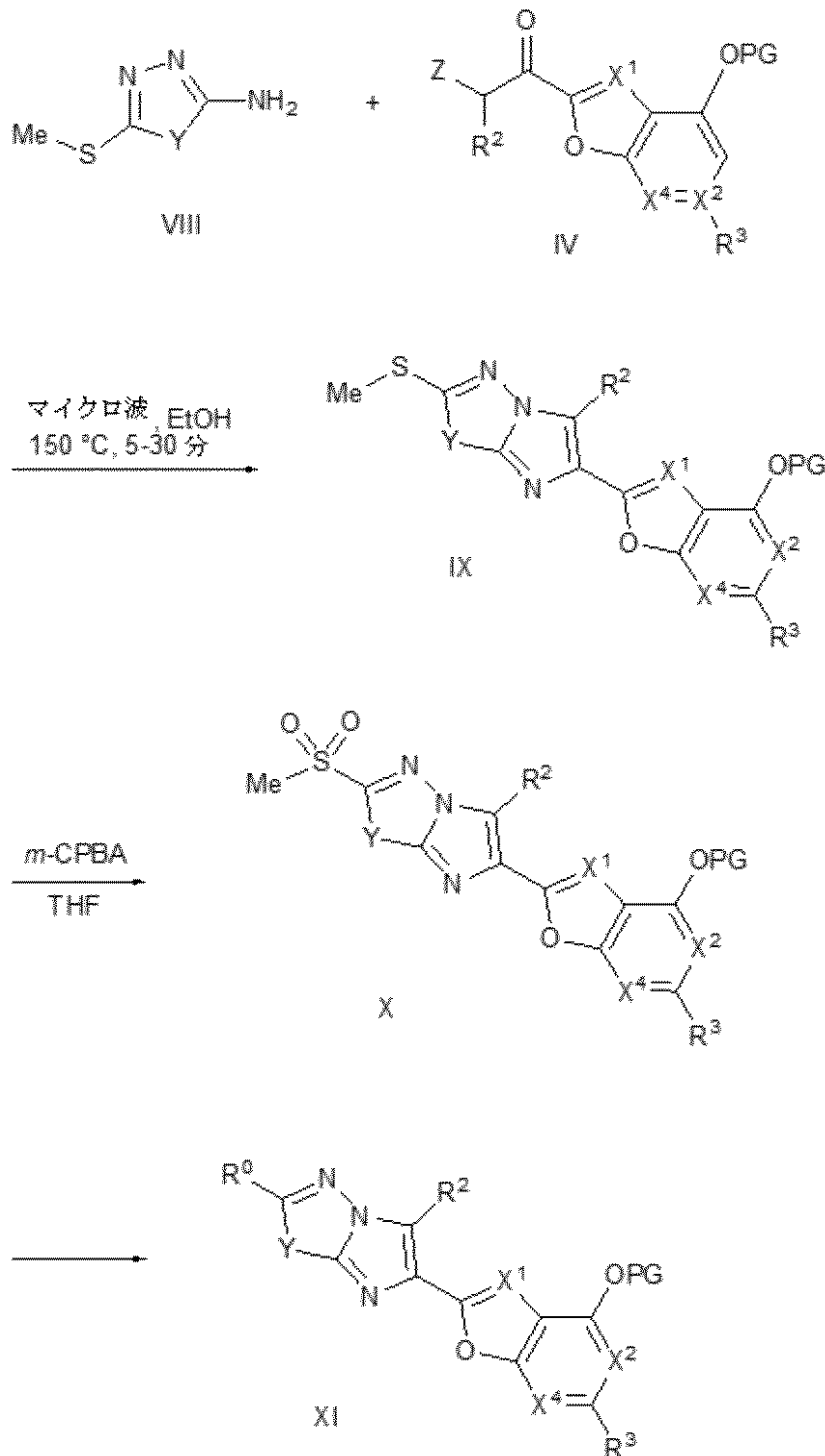


【0115】

別法として、式 I の化合物は、スキーム2に示されるように、式 IX の化合物のチオメチル基を酸化により活性化してスルホン X とすることで調製され得る。この操作により、ニートで、あるいはジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒中、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、アルコール、チオールおよびアミンなどの R^0 基として、種々の求核基が導入され、化合物 XI を得ることができる。化合物 XI は、スキーム1に示されるように、保護基（ PG ）を除去し、アルキル化することにより式 I の化合物（ $\text{X}^3 = \text{CR}^3$ ）に変換され得る。

【化 5 3】

スキーム 2

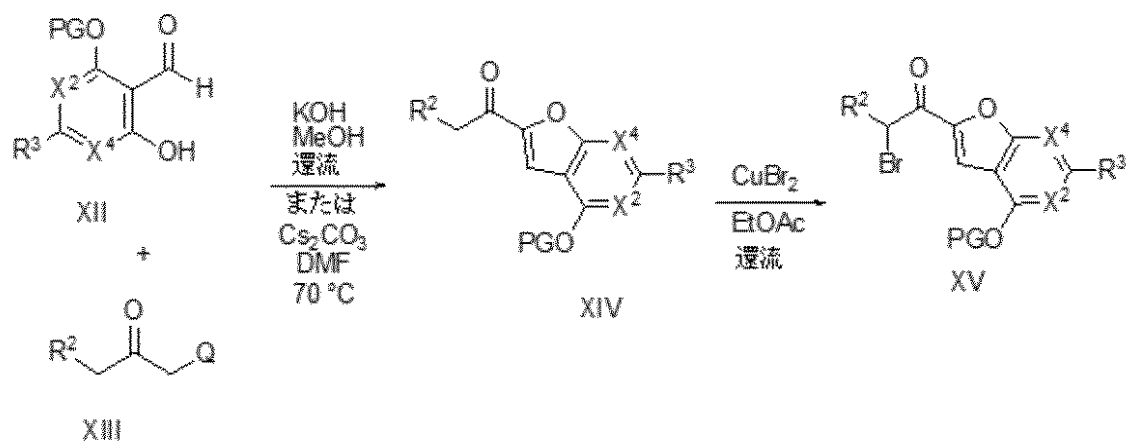


【0116】

2 位に α-ブロモケトン置換基を担持する置換ベンズフラン (XV) は、スキーム 3 に示されるように調製され得る。o-ヒドロキシベンズアルデヒド XII は、有機合成の分野の当業者に公知の方法により調製され、それをクロロ、ブロモまたはトシルオキシなどの脱離基 Q を担持する式 XIII のケトンと縮合させ、ベンズフラン XIV を得ることができる。式 XIV の化合物を臭素化してブロモケトン XV を得、それをスキーム 1 に従って置換アミノヘテロサイクル III と縮合させ、式 I の化合物を得ることができる。ブロモケトン XV はスキーム 1 の化合物 IV の具体的な下位群の化合物である。

【化 5 4】

スキーム 3



10

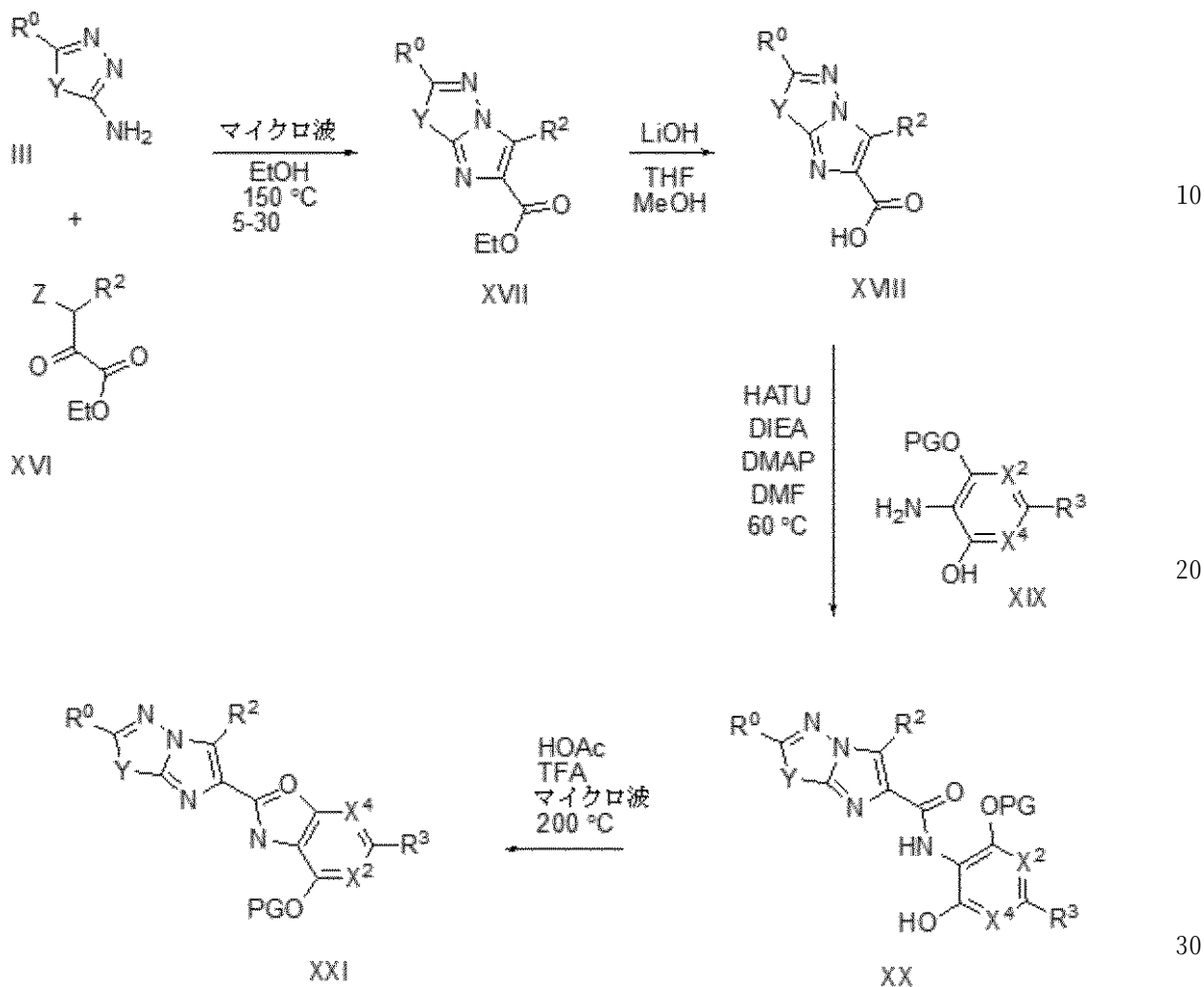
【0117】

式 I のベンズオキサゾール化合物は、スキーム 4 に示されるように、置換アミノヘテロサイクル I I I と、ブロミド、ヨーダイドまたはトシレートなどの脱離基 Z を含有する式 X V I のピルビン酸エステルとから出発して調製され得る。式 I I I および X V I の化合物は共に、市販品として入手可能であるか、または当業者に既知の手段により入手可能である。縮合させ、エステル X V I I を鹼化して酸 X V I I I を形成させた後、式 X I X のアミノフェノールをカップリングさせ、式 X X のアミドを形成し、それを酸触媒下で環化し、式 X X I のベンゾキサゾール化合物を形成する。これらの化合物は、スキーム 1 に示されるように、脱保護し、アルキル化され、式 I の化合物 ($X^3 = CR^3$) を提供する。

20

【化 5 5】

スキーム 4

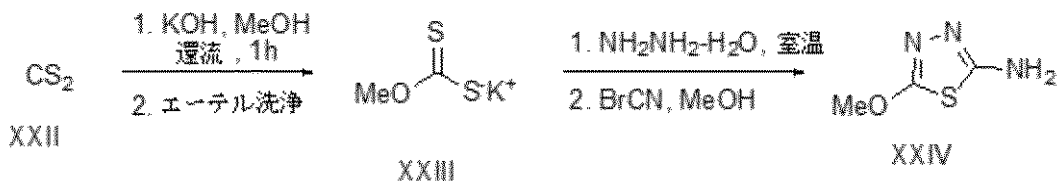


【0118】

アミノヘテロサイクル XXIV は、チオキサントート中間体 XXIII を介して二硫化炭素 (XXII) より調製され得る。これらのアミノヘテロサイクルは、式 I の化合物の調製に有用である。

【化 5 6】

スキーム 5



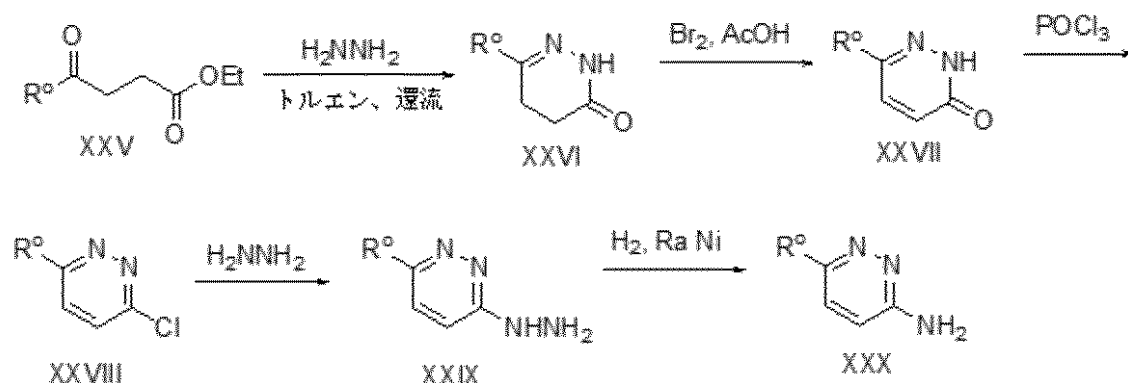
【0119】

式 I の化合物 (Y = -CH₂CH₂-) を調製するための有用な中間体である、アミノヘテロサイクル XXX は、ケトエステル XXV より調製され得る。ヒドラジンで環化し、つづいて XXVI を臭素を用いて酸化し、ピリダジノン XXVII を得る。塩素化して XXVIII を形成させ、ヒドラジンで置換して XXIX を形成させ、つづいて水素化して

アミノヘテロサイクルXXX（スキーム1の化合物IIIの具体的な下位群の化合物である）を得る。これらのアミノヘテロサイクルはそれ自体が式Iの化合物の調製に有用である。

【化57】

スキーム6



10

【0120】

実施例

20

本発明の下記に示される化合物を、本明細書に開示の方法を用いて調製し、単離して特徴付けた。実施例は本発明の範囲の一部を示すものであり、本発明の範囲を限定することを意味するものではない。実験操作において、溶液の割合は、特記されない限り、容量との関連で表される。NMRの化学シフト（ δ ）は百万分の一（ppm）で報告される。生成物を以下の方法を用いて逆相解析用HPLCにより分析した：

方法A：カラム：Waters Xbridge 19x100mm、5 μ m C18、移動相：A=5：95アセトニトリル：水、B=95：5アセトニトリル：水、修飾剤=0.05% TFA、波長：220nm

方法B：カラム ZORBAX（登録商標）XDB-C18 3.5ミクロン、4.6x30mm；移動相：A=MeOH：H₂O：TFA（95：5：0.5）、B=MeOH：H₂O：TFA（5：95：0.5）

30

方法C：Sunfire C18 3.5ミクロン カラム（4.6x30mm）100%Aから100%Bまでの勾配（A：5%メタノール、94.95%水、0.05% TFA；B：5%水、94.95%メタノール、0.05% TFA、UV220nm）を3mL/分で2分間で溶出する。

方法D：Eclipse XDB-C18 3.5ミクロンカラム（4.6x30mm）100%Aから100%Bまでの勾配（A：5%メタノール、94.95%水、0.05% TFA；B：5% 水、94.95%メタノール、0.05% TFA、UV220nm）を3mL/分で2分間で溶出する。

方法E：Eclipse XDB-C18 3.5ミクロンカラム（4.6x30mm）100%Aから100%Bまでの勾配（A：5%アセトニトリル、94.95%水、0.05% TFA；B：5%水、94.95%アセトニトリル、0.05% TFA、UV220nm）を3mL/分で2分間で溶出する。

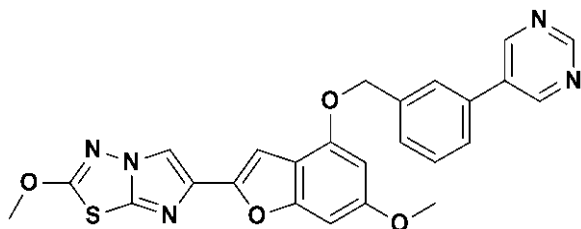
40

【0121】

実施例1

2-メトキシ-6-（6-メトキシ-4-（（3-（ピリミジン-5-イル）ベンジル）オキシ）ベンゾフラン-2-イル）イミダゾ〔2, 1-b〕〔1, 3, 4〕チアジアゾール

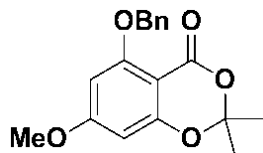
【化 5 8】



1 A. 5-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-4-オン

10

【化 5 9】



5-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-4-オン (30.00 g, 0.134 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (400 mL) 中溶液に、無水炭酸カリウム粉末 (19.41 g, 0.14 mol) を直ちに全て添加して処理した。得られた混合物を減圧中で10分間攪拌し、ついで窒素を流した。反応フラスコを水浴 (22 °C) 中に入れ、臭化ベンジル (24.03 g, 0.14 mol) を15分間にわたって滴下して加えて処理した。次に、得られた混合物を22 °Cで18時間攪拌した (t l c によれば出発物質は残っていなかった)。固体を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した。濾液を減圧中で蒸発させ、残りの油を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、冷0.1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させ、粘度の高いシロップを得た。酢酸エチル (50 mL) およびヘキサン (150 mL) から結晶化させ、5-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-4-オン (35.17 g) を大きな無色プリズム晶として得た。母液をシリカゲル上のクロマトグラフィー (4 x 13 cm、トルエン-酢酸エチル 0-5 % 溶出) に付し、さらに6.64 gの物質を得、41.81 g (99 %) の全収量を得た。

20

30

HRMS (ESI) $C_{18}H_{19}O_5$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 315.1227、測定値: 315.1386

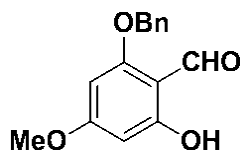
^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.68 (s, 6H)、3.77 (s, 3H)、5.19 (s, 2H)、5.19 (s, 2H)、6.04 (d, J=2.03 Hz, 1H)、6.15 (d, J=2.03 Hz, 1H)、7.27 (ブロードな t, 1H)、7.36 (ブロードな t, 2H)、7.52 (ブロードな d, 2H)

【0122】

1 B. 2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

【化 6 0】

40



5-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-4-オン (実施例 1 A, 6.76 g, 21.5 ミリモル) のジクロロメタン (120 mL) 中溶液を-78 °Cに冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン中1.5 M溶液 (43 mL, 64.5 ミリモル) を20分間にわたって滴下して加えて処理した。次に得られた混合物を-78 °Cで3時間攪拌した。メタノール (5 mL) を15分間にわたって滴下し、つづいて1 N塩酸 (50 mL) を15分間にわたって滴下し

50

て注意して添加することで反応混合物をクエンチした。次に、冷却浴を取り外し、さらに 1 N 塩酸 (150 mL) を 20 分間にわたって添加した。ついで、混合物を 22 °C で 2 時間攪拌し、ジクロロメタン (400 mL) で希釈した。有機相を集め、水相 (pH 約 1) をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で濃縮した。残りの油をテトラヒドロフラン (70 mL) で希釈し、0.1 N 塩酸 (10 mL) で処理し、20 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で蒸発させて清澄な油状物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィー (4 x 13 cm、トルエン溶出) に付し、4.08 g (収率 73%) の標記アルデヒドを清澄な油状物として得、それを放置して固化させた。

10

LC (方法 C) : 2.237 分

HRMS (ESI) $C_{15}H_{15}O_4$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 259.0965、測定値 : 259.1153

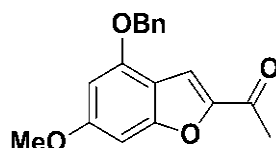
^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 3.80 (s, 3H)、5.07 (s, 2H)、5.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.3–7.4 (m, 5H)、10.15 (s, 1H)、12.49 (s, 1H)

【0123】

1C. 1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)エタノン

【化61】

20



2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (実施例 1B、3.46 g、13.4 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中溶液に、無水炭酸セシウム粉末 (4.58 g、14.05 ミリモル) を直ちにすべて添加して処理した。得られた混合物を減圧中で 10 分間攪拌し、ついで窒素を流した。反応フラスコを水浴 (22 °C) 中に入れ、クロロアセトン (1.74 g、18.7 ミリモル) を 5 分間にわたって滴下して加えて処理した。次に得られた混合物を 22 °C で 18 時間攪拌した (t1c によれば、出発アルデヒドは残っておらず、中間体のアルキル化アルデヒドが形成された)。固体を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した。濾液を減圧中で蒸発させ、残りの油を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、冷 0.1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させ、粘度の高いシロップを得た。このシロップをテトラヒドロフラン (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) で希釈し、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.2 g) で処理し、20 °C で 1 時間攪拌した (t1c は中間体のアルキル化アルデヒドがベンゾフランに完全に環化したことを示した)。反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させ、粘度の高いシロップを得た。シリカゲル上のクロマトグラフィー (4 x 12 cm、トルエン-酢酸エチル 2–4% での溶出) に付し、標記ベンゾフラン (3.51 g、収率 88%) を黄色固体として得た。酢酸エチル (10 mL) およびヘキサン (20 mL) から再結晶し、標記物質を大きな黄色プリズム晶として得た (3.15 g)。

30

40

LC (方法 A) : 2.148 分

HRMS (ESI) $C_{18}H_{17}O_4$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 297.1121、測定値 : 297.1092

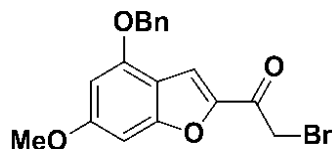
^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 2.51 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、5.13 (s, 2H)、6.37 (d, $J=1.77$ Hz, 1H)、6.63 (ブロードな s, 1H)、7.34 (ブロードな t, 1H)、7.39 (ブロードな t, 2H)、7.44 (ブロードな d, 2H)、7.55 (d, $J=0.7$ Hz, 1H)

50

【0124】

1D. 1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモエタノン

【化62】



磁気攪拌棒を入れ、窒素雰囲気下でパージされている250 mLの三ツ口フラスコに、無水テトラヒドロフラン(25 mL)を、つづいてリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1 M溶液(9.3 mL、9.3ミリモル)を充填した。該混合物を-78℃に冷却し、1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)エタノン(実施例1C、2.40 g、8.1ミリモル)のテトラヒドロフラン(20 mL)中溶液を10分間にわたって滴下して加えて処理した。ついで、得られた混合物を-78℃で45分間攪拌した。次に、クロロトリメチルシラン(1.18 mL、9.31ミリモル)を5分間にわたって滴下し、得られた溶液を-78℃で別に20分間攪拌した。ついで、冷却浴を取り外し、混合物を30分間にわたって室温にまで加温した。次に、酢酸エチル(200 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(30 mL)および氷の冷溶液に添加することにより、該反応混合物をクエンチした。有機相を無水硫酸マグネシウムで(磁気攪拌装置で攪拌しながら)速やかに乾燥し、減圧中で蒸発させ、シリルエノールエーテルを油状物として得、それをトルエン(20 mL)と共蒸発させた。次に該シリルエノールエーテルを乾燥テトラヒドロフラン(40 mL)に溶かし、-20℃に冷却し、固形炭酸水素ナトリウム(0.10 g)を、つづいてN-ブロモコハク酸イミド(1.44 g、8.1ミリモル)を15分間にわたって少しずつ添加して処理した。反応混合物を2時間にわたって0℃に加温し、ついで酢酸エチル(300 mL)および飽和炭酸水素ナトリウムを添加することでクエンチした。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて橙色油状物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィー(4 x 12 cm、トルエン-酢酸エチル0-5%での溶出)に付し、標記ブロモメチルケトン(2.62 g、収率86%)を黄色固体として得た。酢酸エチル(10 mL)およびヘキサン(20 mL)からの再結晶に付し、黄色プリズム晶(2.30 g)を得た。

LC(方法B): 1.977分

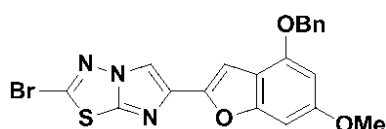
HRMS(ESI) $C_{18}H_{16}BrO_4$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 375.0226、測定値: 375.0277

^1H NMR($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3.84(s, 3H)、4.33(s, 2H)、5.14(s, 2H)、6.38(d, J=1.76 Hz, 1H)、6.64(ブロードなs, 1H)、7.35(ブロードなt, 1H)、7.40(ブロードなt, 2H)、7.44(ブロードなd, 2H)、7.70(s, 1H)

【0125】

1E. 6-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化63】



1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモエタノン(実施例1D、3.00 g、8.0ミリモル)および5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(1.65 g、9.16ミリモル)のイソプロパノール(100 mL)中混合物を、磁気攪拌棒を入れた圧力フラスコ中、78-80℃で18時間加熱した(20分後に均質となり、その2時間後に沈殿物を形成した)。次に、冷却混合物を2

0 mLのマイクロ波用バイアル（5本）に移し、マイクロ波装置にて30分間150℃に加熱した。ついで、各バイアルをジクロロメタン（250 mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（25 mL）および食塩水（25 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。フラクションを合わせ、減圧中で濃縮した。橙褐色の残りの固体をシリカゲル上のクロマトグラフィー（4 x 10 cm、溶解度が低いジメクロロメタンでのゆっくりした溶出）に付し、1-（4-（ベンジルオキシ）-6-メトキシベンゾフラン-2-イル）エタノンでいくらか汚染される標記イミダゾチアジアゾール（2.96 g）を得た。該固体材料を酢酸エチル（20 mL）でトリチュレートし、濾過し、酢酸エチル（10 mL）で洗浄し、減圧中で乾燥し、純粋な標記イミダゾチアジアゾールを灰白色固体（2.34 g、収率64%）を得、それをそのまま次工程に用いる。

10

LC（方法B）：2.188分

HRMS（ESI） $C_{20}H_{15}BrN_3O_3S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：456.00175、測定値：456.00397

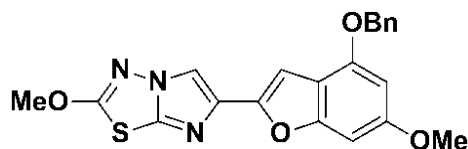
^1H NMR（ $CDCl_3$ 、600 MHz） δ 3.82（s, 3H）、5.16（s, 2H）、6.38（d, $J=1.67$ Hz, 1H）、6.66（ブロードなs, 1H）、7.15（s, 1H）、7.31（ブロードなt, 1H）、7.38（ブロードなt, 2H）、7.45（ブロードなd, 2H）、8.02（s, 1H）

【0126】

1 F. 6-（4-（ベンジルオキシ）-6-メトキシベンゾフラン-2-イル）-2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

20

【化64】



6-（4-（ベンジルオキシ）-6-メトキシベンゾフラン-2-イル）-2-ブロモイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール（実施例1 E、2.30 g、5.04ミリモル）のジクロロメタン（180 mL）およびメタノール（45 mL）の混合物溶液中に、ナトリウムメトキシド（0.2ミリモル）のメタノール中25重量%溶液（4.2 mL）を22℃で一度に加えて処理した。メタノール（45 mL）をさらに加え、該混合物を1時間攪拌した。1 N塩酸（25 mL）を、つづいて飽和炭酸水素ナトリウム（20 mL）を添加することで反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン（400 mL）で希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（3 x 10 cm、ジクロロメタン-酢酸エチル0-4%での溶出）に付し、標記化合物（1.70 g、収率83%）を白色固体として得た。この物質を酢酸エチル（グラム当たり30 mL）から再結晶し、白色針状晶を得た（80%回収）。

30

LC（方法A）：2.293分

HRMS（ESI） $C_{21}H_{18}N_3O_4S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：408.1013、測定値：408.1024

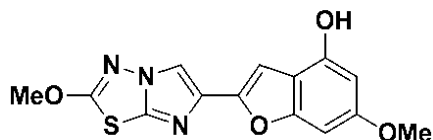
40

^1H NMR（ $CDCl_3$ 、600 MHz） δ 3.81（s, 3H）、4.18（s, 3H）、5.16（s, 2H）、6.37（d, $J=1.75$ Hz, 1H）、6.67（ブロードなs, 1H）、7.07（s, 1H）、7.31（ブロードなt, 1H）、7.37（ブロードなt, 2H）、7.45（ブロードなd, 2H）、7.81（s, 1H）

【0127】

1 G. 6-メトキシ-2-（2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル）ベンゾフラン-4-オール

【化 6 5】



6-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール(実施例1F、1.250g、3.06ミリモル)およびペンタメチルベンゼン(3.17g、21.4ミリモル)のジクロロメタン(200mL)中混合物を窒素雰囲気下で-78℃に冷却し、次に直ちに(結晶化を回避するために)三塩化ホウ素のジクロロメタン中1M溶液(8mL、8ミリモル)を3分間にわたって滴下して加えて処理した。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。次に、炭酸水素ナトリウム(6g)の水(100mL)中溶液を一度に添加して反応混合物をクエンチした。冷却浴を取り外し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。形成した固体を濾過し、水(50mL)およびジクロロメタン(50mL)で連続して洗浄した。濾過ケーキを無水エタノール(15mL)に浸し、ついで吸引乾燥した。次に得られた白色固体を減圧下で24時間乾燥し、純粋な(hplcによれば>95%)標記物質(0.788g、収率80%)を得た。濾液および洗浄液を合わせ、ジクロロメタン(600mL)で希釈し、有機相が固体が外見上懸濁しておらず清澄となるまで、温水槽で攪拌した。有機相を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、まだ温かい間に速やかに濾過した。濾液を蒸発させ、残渣(生成物およびヘキサメチルベンゼン)をトルエン(20mL)でトリチュレートし、固体を集め、トルエン(20mL)で洗浄し、標記物質(0.186g、19%収率、合わせた収率99%)を黄褐色固体(hplcによれば>95%)として得た。

LC(方法B): 1.444分

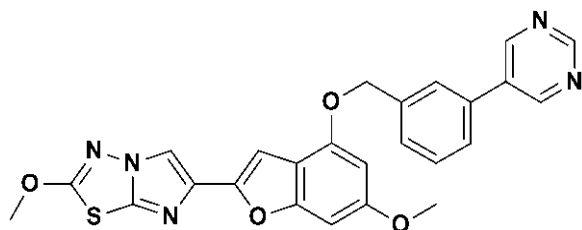
HRMS(ESI) $C_{14}H_{12}N_3O_4S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 318.0543、測定値: 318.0578

^1H NMR(DMSO- d_6 , 600MHz) δ 3.71(s, 3H)、4.16(s, 3H)、6.21(d, $J=1.87$ Hz, 1H)、6.61(ブロードなs, 1H)、6.95(s, 1H)、8.29(s, 1H)、9.96(s, 1H)

【0128】

実施例1. 2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 6 6】



16x100mmのウィートン試験管に、(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノール(28mg、0.150ミリモル)を、つづいて6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例1G、16mg、0.050ミリモル)およびトリフェニルホスフィン(26mg、0.100ミリモル)を加えた。そのバイアルをセプタムキャップで栓をした。次に空気を抜き、該バイアルに N_2 をパージした。ついで該反応混合物にDIAD(39 μ L、0.200ミリモル)をシリンジを通して、つづいてTHF(0.5mL、0.1M)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、ついでSPEEDVAC(登録商標)に置き、40℃で2時間乾燥した。粗製物質をDMF(1.5mL)に溶かし、分取用H

PLC (HPLC Waters System、カラム：Waters Xbridge 19x100mm、5 μ m C18、移動相：A=5：95 アセトニトリル：水、B=95：5 アセトニトリル：水、修飾剤=0.05% TFA、波長：220nm) で精製し、標記物質 (0.63mg、2%) を得た。

LC (方法A) : 2.75分

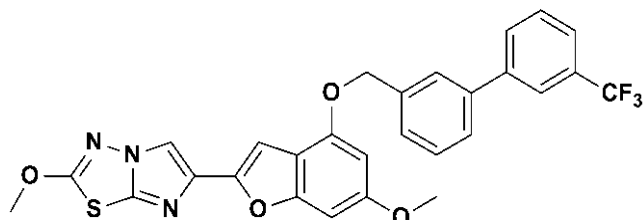
MS (ESI) $C_{25}H_{19}N_5O_4S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：485.1158、測定値：486.04

【0129】

実施例 2

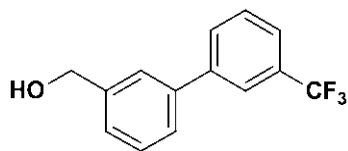
2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化67】



2A. (3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタノール

【化68】



4mLのバイアルにて、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (161mg、0.848ミリモル) および (3-ヨードフェニル)メタノール (0.1mL、0.787ミリモル) の1-プロパノール (1.5mL、19.97ミリモル) 中混合物に、パラジウム (II) アセテート (1.3mg、5.79マイクロモル)、トリフェニルホスフィン (4mg、0.015ミリモル)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (0.56mL、1.120ミリモル) および水 (0.37mL、20.54ミリモル) を窒素下で連続して添加した。混合物を95℃で4時間攪拌した。該混合物を水でクエンチし、生成物をAcOEtで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃：水 (1：1) で2回、食塩水で1回洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。残渣をREDISEP (登録商標) Gold 12gカラム (Hex/EtOAc) を用いるISCOで精製し、標記物質 (192mg、97%) を清澄油として得た。

LC (方法B) : 2.099分

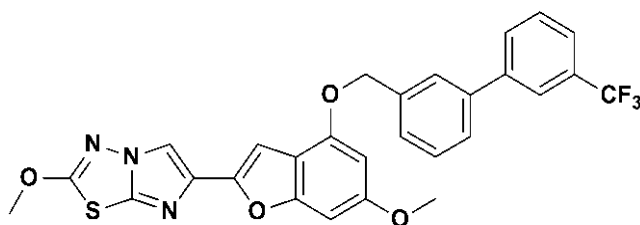
MS (ESI) $C_{14}H_{10}F_3$ として、 $[M+H]^+ - H_2O$ m/z 計算値：235.0813、測定値：235.0753

¹H NMR (400MHz、アセトン-d₆) ppm 7.91-8.01 (m, 2H)、7.67-7.78 (m, 3H)、7.61 (dt, J=7.4、1.8Hz, 1H)、7.45-7.50 (m, 1H)、7.41-7.45 (m, 1H)、4.74 (d, J=5.9Hz, 2H)、4.30 (t, J=5.9Hz, 1H)

【0130】

実施例 2. 2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 6 9】



10 mL の丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-（2-メトキシイミダゾ〔2，1-b〕〔1，3，4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾフラン-4-オール（実施例 1 G、28 mg、0.088 ミリモル）にベンゼンを加え、該混合物を 30 秒間超音波処理し、減圧中で濃縮した。この操作を一度繰り返し、出発物質中の微量な水を除去した。トリフェニルホスフィン（58 mg、0.221 ミリモル）を加え、該混合物を高真空下で 10 分間乾燥した。この混合物に、（3'-（トリフルオロメチル）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-イル）メタノール（実施例 3 A、70 mg、0.278 ミリモル）および THF（1.5 mL）を加え、該混合物を 5 分間超音波処理に付した。次に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.045 mL、0.231 ミリモル）の THF（1 mL）中溶液を 5 分間にわたって滴下し、その黄色溶液を 30 分間超音波処理に付し、室温で 18 時間攪拌した。該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を REDISEP（登録商標）Gold 12 g カラム（ CH_2Cl_2 / EtOAc）を用いて ISCO 上で精製し、ACN / 水中で凍結乾燥した後、標記物質（28 mg、58%）をライトベージュ色固体として得た。

LC（方法 B）：2.59 分

MS（ESI） $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：552.1199、553.123、測定値：552.1221、552.1241

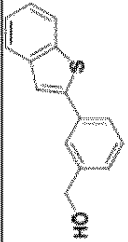
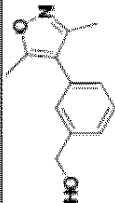
^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）ppm 8.38（s，1H）、8.01–8.04（m，1H）、8.00（s，1H）、7.90（s，1H）、7.70–7.78（m，3H）、7.53–7.61（m，2H）、7.00（d， $J=0.8\text{ Hz}$ ，1H）、6.84（dd， $J=2.0、0.8\text{ Hz}$ ，1H）、6.57（d， $J=1.6\text{ Hz}$ ，1H）、5.35（s，2H）、4.20（s，3H）、3.80（s，3H）

【0131】

ベンジル型アルコールの調製

次のベンジル型アルコールを、実施例 2 A に記載の操作に従って、（3-ヨードフェニル）メタノールおよび対応するボロン酸を用いて調製し、それを指示される実施例の化合物を調製するのに使用した。

【表 2 - 1】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用 される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (4)	C ₁₅ H ₁₂ OS	241.0682	223.0576	241.07	223.0596	2.153 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 7.90 - 7.96 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 7.81 (dt, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 4.34 (t, J=5.7 Hz, 1 H)
 (5)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	204.1019		204.1052		1.621 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.24 (dt, J=7.2, 1.7 Hz, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 2 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H)

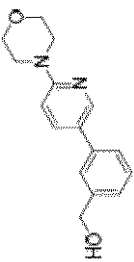
10

20

30

40

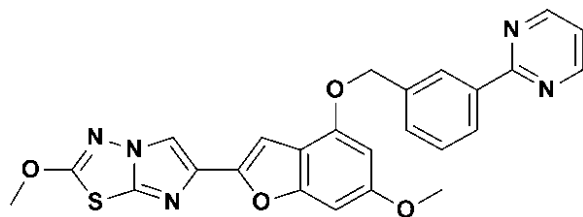
【表 2 - 2】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用 される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (6)	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	175.0754	157.0648	175.0779	157.0678	1.701 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 7.96 - 8.05 (m, 1H) 7.62 - 7.65 (m, 1H) 7.57 - 7.61 (m, 1H) 7.47 (dt, J=7.4, 1.1 Hz, 1H) 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H)
 (59)	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂	271.14		271.2		1.163 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.46 (dd, J=2.7, 0.8 Hz, 1H) 7.85 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H) 7.58 - 7.62 (m, 1H) 7.45 - 7.50 (m, 1H) 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.28 - 7.34 (m, 1H) 6.88 (dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1H) 4.69 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.73 - 3.79 (m, 4H) 3.51 - 3.58 (m, 4H)

実施例 3

2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

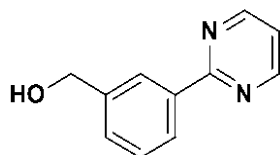
【化70】



10

3 A. (3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノール

【化71】



4 mLのバイアルにて、パラジウム(II)アセテート(0.9 mg、4.01マイクロモル)、トリフェニルホスフィン(2.7 mg、10.29マイクロモル)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.55 mL、1.100ミリモル)および水(0.3 mL、16.65ミリモル)を、窒素下、2-ブロモピリミジン(120 mg、0.755ミリモル)および(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(121 mg、0.796ミリモル)の1-プロパノール(1.5 mL、19.97ミリモル)中混合物に続けて添加した。該混合物を95℃で2.5時間攪拌した。該混合物を水でクエンチし、生成物をAcOEtで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold12gカラム(Hex/EtOAc)を用いてISCO上で精製し、標記物質(52 mg、37%)を清澄な油状物として得た。

20

LC(方法B): 1.372分

30

MS(ESI) C₁₁H₁₂N₂Oとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 187.0866、測定値: 187.0898

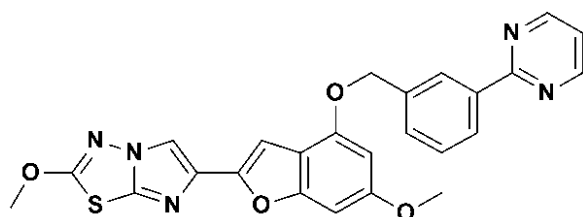
¹H NMR(400 MHz、アセトン) ppm 8.87(d, J=5.1 Hz, 2H)、8.47-8.55(m, 1H)、8.37(dt, J=7.4、1.6 Hz, 1H)、7.42-7.56(m, 2H)、7.38(t, J=4.7 Hz, 1H)、4.68-4.79(m, 2H)、4.31(t, J=5.9 Hz, 1H)

【0133】

実施例 3. 2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

40

【化72】



10 mLの丸底フラスコにて、ベンゼンを6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例 1 G、30 mg、0.095ミリモル)に加え、該混合物を30秒間超音波処理に

50

付し、減圧中で濃縮し、出発物質中の微量の水を除去した。トリフェニルホスフィン（62 mg、0.236ミリモル）を添加し、該混合物を高真空下で10分間乾燥した。（3-（ピリジジン-2-イル）フェニル）メタノール（実施例4A、50 mg、0.269ミリモル）およびTHF（1.5 mL）を加え、該混合物を5分間超音波処理に付した。THF（1 mL）中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.045 mL、0.231ミリモル）を5分間にわたって滴下して加え、黄色溶液を30分間超音波処理に付し、室温で週末にわたって攪拌した。次に、反応混合物をCH₂Cl₂中に希釈し、飽和NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP（登録商標）Gold12 gカラム（CH₂Cl₂/EtOAc）を用いてISCO上で精製した。その物質（92%純度）をDMFに溶かし、逆相ZORBAX（登録商標）のSB-C18カラム（21.2 x 100 mm）で精製し、MeOH-水-0.1% TFA（6分間で50%→100%のグラジエントのMeOH）で溶出した。フラクションを集め、減圧中で濃縮し、ACN/水で凍結乾燥し、標記物質（20 mg、44%）を黄色がかった固体として得た。

10

LC（方法B）：2.384分

MS（ESI） C₂₅H₂₀N₅O₄Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値：486.1231、測定値：486.1251

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）ppm 8.93（d, J=5.1 Hz, 2H）、8.50-8.60（m, 1H）、8.33-8.42（m, 2H）、7.65-7.73（m, 1H）、7.59（t, J=7.6 Hz, 1H）、7.47（t, J=4.7 Hz, 1H）、7.00（d, J=0.8 Hz, 1H）、6.84（dd, J=1.8、1.0 Hz, 1H）、6.56（d, J=1.6 Hz, 1H）、5.38（s, 2H）、4.20（s, 3H）、3.79（s, 3H）

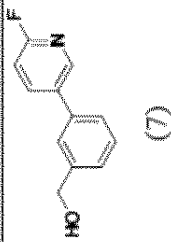
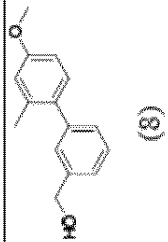
20

【0134】

ベンジル型アルコールの調製

次のベンジル型アルコールを、実施例3Aに記載の操作に従って、（3-（ヒドロキシメチル）フェニル）ボロン酸および対応するブロミドまたはヨウダイドを用いて調製し、それを指示される実施例の化合物を調製するのに使用した。

【表 3 - 1】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (7)	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204.0819		204.0859		1.617 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.44 - 8.54 (m, 1 H) 8.16 - 8.29 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.38 - 7.52 (m, 2 H) 7.18 (ddd, J=8.6, 3.1, 0.8 Hz, 1 H) 4.64 - 4.79 (m, 2 H) 4.31 (t, J=5.9 Hz, 1 H)
 (8)	C ₁₅ H ₁₇ O ₂	229.1223	211.1118	229.1247	211.1148	1.996 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.28 - 7.40 (m, 3 H) 7.17 (dt, J=7.2, 1.5 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H) 4.61 - 4.74 (m, 2 H) 4.24 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H)

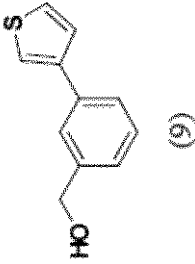
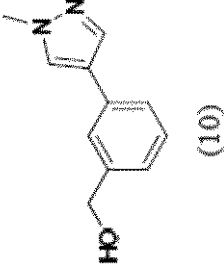
10

20

30

40

【表 3 - 2】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (9)	C ₁₁ H ₁₀ OS	191.0525	173.0420	191.0533	173.0433	1.849 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.72 (dd, J=2.9, 1.4 Hz, 1 H) 7.70 (dt, J=2.1, 1.1 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=5.1, 2.7 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.52 (dd, J=5.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 4.62 - 4.72 (m, 2 H) 4.25 (t, J=5.9 Hz, 1 H)
 (10)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	189.1022		189.1049		1.439 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.95 (s, 1 H) 7.77 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 1 H) 7.43 (dt, J=7.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.29 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 4.20 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H)

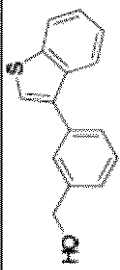
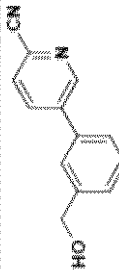
10

20

30

40

【表 3 - 3】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (12)	C ₁₃ H ₁₂ OS	241.0682	223.0576	241.0682	223.058	2.117 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H) 7.40 - 7.55 (m, 5 H) 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 4.29 (t, J=5.9 Hz, 1 H)
 (13)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211.0866		211.0882		1.561 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 9.05 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.31 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1H) 8.02 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 7.76 - 7.85 (m, 1H) 7.62 - 7.74 (m, 1H) 7.44 - 7.58 (m, 2H) 4.75 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.35 (t, J=5.7 Hz, 1H)

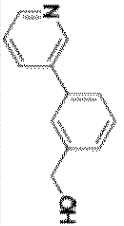
10

20

30

40

【表 3 - 4】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (14)	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204.0819		204.0836		1.561 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.57 (d, J=2.7 Hz, 1H) 8.06 - 8.12 (m, 1H) 7.97 - 8.05 (m, 1H) 7.89 - 7.97 (m, 1H) 7.62 - 7.76 (m, 1H) 7.37 - 7.50 (m, 2H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.27 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (15)	C ₁₂ H ₁₁ NO	186.0913		186.092		0.937 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.87 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.57 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H) 8.02 (dq, J=7.8, 1.3 Hz, 1H) 7.64 - 7.73 (m, 1H) 7.58 (dt, J=7.6, 1.7 Hz, 1H) 7.37 - 7.52 (m, 3H) 4.73 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.29 (t, J=5.9 Hz, 1H)

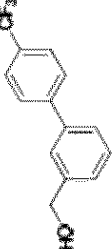
10

20

30

40

【表 3 - 5】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (17)	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ O		203.0667		203.0655	1.974 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.51 - 7.62 (m, 2H) 7.33 - 7.48 (m, 3 H) 7.05 - 7.20 (m, 2H) 4.71 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 4.27 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (16)	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ O		235.0730		235.0720	2.110 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.89 (m, J=8.6 Hz, 2H) 7.81 (m, J=8.6 Hz, 2H) 7.73 (s, 1H) 7.56 - 7.64 (m, 1H) 7.38 - 7.52 (m, 2H) 4.73 (d, J=5.5 Hz, 2H) 4.31 (t, J=5.7 Hz, 1H)

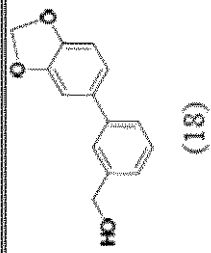
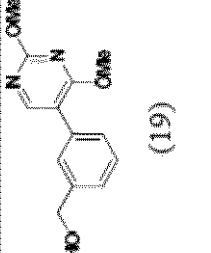
10

20

30

40

【表 3 - 6】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (18)	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	229.0859	211.0754	229.0847	211.0749	1.869 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.59 (s, 1H) 7.42 - 7.50 (m, 1H) 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.27 - 7.34 (m, 1H) 7.07 - 7.20 (m, 2H) 6.88 - 6.98 (m, 1H) 6.04 (s, 2H) 4.69 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (19)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	247.1077		247.109		1.543 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.30 (s, 1H) 7.50 - 7.58 (m, 1H) 7.31 - 7.47 (m, 3H) 4.68 (d, J=5.5 Hz, 2H) 4.23 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.99 (s, 3H) 3.98 (s, 3H)

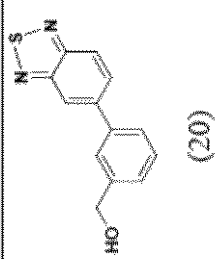
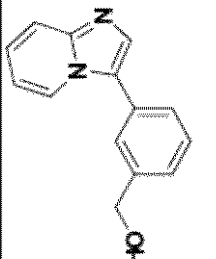
10

20

30

40

【表 3 - 7】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (20)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	243.0587		243.0595		1.916 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.26 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 1H) 8.02 - 8.19 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.73 (dt, J=7.3, 1.6 Hz, 1H) 7.40 - 7.60 (m, 2H) 4.77 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.33 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (21)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O	225.1022		225.1038		1.010 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.55 (dt, J=7.0, 1.2 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.66 - 7.68 (m, 1H) 7.60 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H) 7.49 - 7.56 (m, 2H) 7.42 - 7.46 (m, 1H) 7.28 (ddd, J=9.0, 6.6, 1.2 Hz, 1H) 6.94 (td, J=6.8, 1.2 Hz, 1H) 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.35 (t, J=5.9 Hz, 1H)

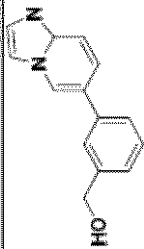
10

20

30

40

【表 3 - 8】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (23)	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O	225.1022		225.1055		1.076 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.79 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 7.87 - 7.98 (m, 1H) 7.67 - 7.73 (m, 1H) 7.51 - 7.65 (m, 4H) 7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.37 - 7.42 (m, 1H) 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.29 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (22)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	226.0975		226.0996		1.129 / B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.26 (d, J=0.8 Hz, 1H) 8.86 - 8.98 (m, 1H) 7.87 (dt, J=9.4, 1.0 Hz, 1H) 7.74 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H) 7.65 - 7.70 (m, 1H) 7.59 (dq, J=7.8, 1.0 Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.33 - 7.43 (m, 1H) 5.30 (br. s., 1H) 4.59 (s, 2H)

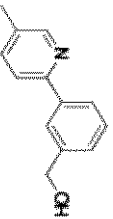
10

20

30

40

【表 3 - 9】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	計算値. [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (24)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216.1019		216.1048		1.764 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.12 (s, 1H) 7.97 - 8.05 (m, 1H) 7.75 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.51 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.38 - 7.47 (m, 2H) 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.25 (t, J=5.9 Hz, 1H) 4.00 (s, 3H)
 (25)	C ₁₃ H ₁₃ NO	200.1070		200.1091		0.992 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.43 - 8.54 (m, 1H) 8.07 - 8.15 (m, 1H) 7.96 (dt, J=6.7, 1.9 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H) 7.60 - 7.73 (m, 1H) 7.34 - 7.49 (m, 2H) 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.24 (t, J=5.9 Hz, 1H) 2.36 (s, 3H)

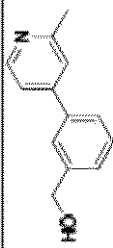
10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (27)	C ₁₃ H ₁₃ NO	200.1070		200.1087		0.998 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.50 (d, J=5.9 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.58 - 7.67 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.40 - 7.49 (m, 3H) 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.32 (t, J=5.7 Hz, 1H) 2.55 (s, 3H)
 (26)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211.0866		211.0881		1.391 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.75 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H) 8.02 - 8.14 (m, 1H) 7.80 (dd, J=8.6, 4.7 Hz, 1H) 7.61 - 7.67 (m, 1H) 7.51 - 7.58 (m, 3H) 4.75 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.38 (t, J=5.9 Hz, 1H)

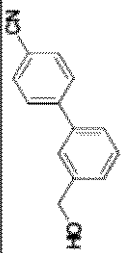
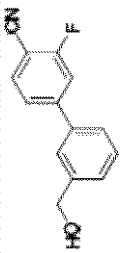
10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (29)	C ₁₄ H ₁₁ NO	210.0913		210.0925		1.741 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.84 - 7.92 (m, 4H) 7.72 - 7.76 (m, 1H) 7.62 (dt, J=7.0, 2.0 Hz, 1H) 7.43 - 7.51 (m, 2H) 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.30 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (30)	C ₁₄ H ₁₀ FNO	228.0929		228.0819		1.800 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.89 - 7.96 (m, 1H) 7.71 - 7.80 (m, 3H) 7.66 (td, J=3.5, 1.6 Hz, 1H) 7.46 - 7.52 (m, 2H) 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.32 (t, J=5.7 Hz, 1H)

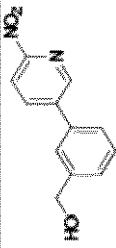
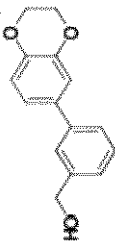
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (28)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	231.0764		231.0767		1.507 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.94 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.49 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 8.39 (dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1H) 7.82 - 7.85 (m, 1H) 7.70 - 7.76 (m, 1H) 7.52 - 7.58 (m, 2H) 4.76 (d, J=5.4 Hz, 2H) 4.36 (t, J=5.7 Hz, 1H)
 (31)	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	243.1027		243.1013		1.854 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.58 (dt, J=2.4, 0.9 Hz, 1H) 7.43 - 7.47 (m, 1H) 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.28 - 7.32 (m, 1H) 7.11 - 7.14 (m, 2H) 6.89 - 6.92 (m, 1H) 4.69 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.30 (s, 4H) 4.20 (t, J=5.9 Hz, 1H)

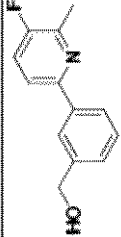
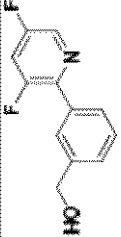
10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (32)	C ₁₃ H ₁₂ FNO	218.0976			218.1007	1.604 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.07 (s, 1H) 7.93 (dt, J=6.4, 2.3 Hz, 1H) 7.80 (dd, J=8.6, 3.5 Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.8 Hz, 1H) 7.37 - 7.46 (m, 2H) 4.72 (d, J=5.8 Hz, 2H) 4.25 (t, J=5.9 Hz, 1H) 2.54 (d, J=3.1 Hz, 3H)
 (33)	C ₁₂ H ₉ F ₂ NO	222.0725			222.0747	1.672 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.51 - 8.56 (m, 1H) 7.93 - 7.98 (m, 1H) 7.81 (ddt, J=5.2, 3.7, 2.0, 2.0 Hz, 1H) 7.68 - 7.77 (m, 1H) 7.43 - 7.50 (m, 2H) 4.73 (d, J=5.8 Hz, 2H) 4.30 (t, J=5.9 Hz, 1H)

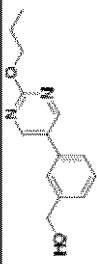
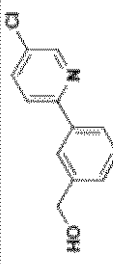
10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (37)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	205.0772		205.0873		1.837 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.81 (s, 2 H) 7.65 (s, 1H) 7.51 - 7.58 (m, 1H) 7.46 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.39 - 7.43 (m, 1H) 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.33 (t, J=6.7 Hz, 2H) 4.27 (t, J=6.1 Hz, 1H) 1.81 (sxt, J=7.1 Hz, 2H) 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H)
 (36)	C ₁₂ H ₁₀ ClNO	220.0524		220.0545		1.759 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.65 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1H) 7.94 - 8.01 (m, 2H) 7.89 - 7.94 (m, 1H) 7.42 - 7.49 (m, 2H) 4.69 - 4.76 (m, 2H) 4.28 (t, J=5.9 Hz, 1H)

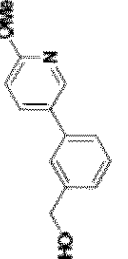
10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (35)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211.0866		211.0875		1.515 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 9.03 (dd, J=2.2, 1.0 Hz, 1H) 8.26 - 8.31 (m, 1H) 8.20 - 8.24 (m, 1H) 8.17 (dd, J=8.4, 1.0 Hz, 1H) 8.04 - 8.10 (m, 1H) 7.47 - 7.56 (m, 2H) 4.72 - 4.78 (m, 2H) 4.34 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (34)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216.1019		216.1052		1.628 / B	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.40 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.70 (t, J=5.9 Hz, 1H)

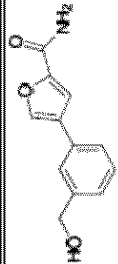
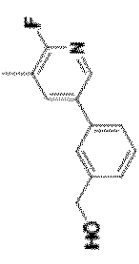
10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (41)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	218.0812		218.0830		1.299 / B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.31 (s, 1H) 7.82 (br. s., 1H) 7.53 - 7.60 (m, 2H) 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.43 (br. s., 1H) 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.25 (d, J=7.4 Hz, 1H) 5.22 (br. s., 1H) 4.53 (s, 2H)
 (38)	C ₁₃ H ₁₂ FNO	218.0976		218.1002		1.725 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.25 - 8.31 (m, 1H) 8.01 - 8.09 (m, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.55 (dt, J=7.3, 1.6 Hz, 1H) 7.45 (t, J=7.3 Hz, 1H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.27 (t, J=5.9 Hz, 1H) 2.32 - 2.38 (m, 3H)

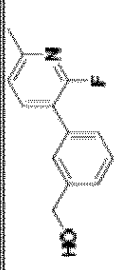
10

20

30

40

【表 3 - 1 7】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (39)	C ₁₃ H ₁₂ FNO	218.0976		218.1005		1.654 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.93 (dd, J=10.6, 7.4 Hz, 1H) 7.56 - 7.62 (m, 1H) 7.38 - 7.51 (m, 3H) 7.25 - 7.31 (m, 1H) 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.28 (t, J=5.7 Hz, 1H) 2.49 (s, 3H)
 (40)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216.1019		216.1059		1.099 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.34 - 8.38 (m, 1H) 8.04 - 8.08 (m, 1H) 7.91 (dt, J=7.1, 1.7 Hz, 1H) 7.84 - 7.88 (m, 1H) 7.33 - 7.46 (m, 3H) 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H)

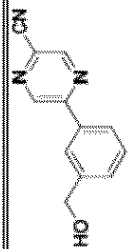
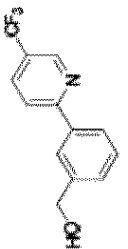
10

20

30

40

【表 3 - 1 8】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (42)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O			212.0817		1.546 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 9.40 (s, 1H) 9.16 (s, 1H) 8.25 - 8.30 (m, 1H) 8.14 (dt, J=7.4, 1.8 Hz, 1H) 7.53 - 7.63 (m, 2H) 4.77 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.43 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (43)	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O	254.0787		254.0802		1.857 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.97 - 9.03 (m, 1H) 8.15 - 8.25 (m, 3H) 8.05 - 8.10 (m, 1H) 7.46 - 7.54 (m, 2H) 4.75 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.35 (t, J=5.9 Hz, 1H)

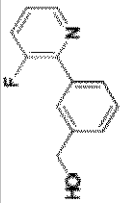
10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (44)	C ₁₂ H ₁₀ FN ₂ O	204.0819		204.0834		1.447 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.51 - 8.57 (m, 1H) 7.99 - 8.04 (m, 1H) 7.87 (ddt, J=5.3, 3.6, 2.0, 2.0 Hz, 1H) 7.71 (ddd, J=11.6, 8.3, 1.5 Hz, 1H) 7.41 - 7.49 (m, 3H) 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.32 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (46)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211.0883		211.0886		1.363 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.89 (d, J=0.8 Hz, 1H) 8.82 (d, J=5.1 Hz, 1H) 7.86 (dd, J=4.9, 1.0 Hz, 1H) 7.64 - 7.67 (m, 1H) 7.53 - 7.58 (m, 3H) 4.76 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.37 (t, J=5.9 Hz, 1H)

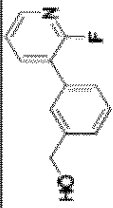
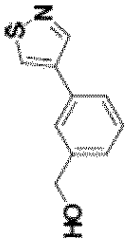
10

20

30

40

【表 3 - 2 0】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (45)	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204.0819		204.0833		1.497 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.22 (dt, J=4.6, 1.8 Hz, 1H) 8.06 (ddd, J=10.2, 7.4, 2.0 Hz, 1H) 7.60 - 7.64 (m, 1H) 7.41 - 7.53 (m, 4H) 4.72 (d, J=5.5 Hz, 2H) 4.30 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (48)	C ₁₀ H ₉ NOS	192.0478		192.0488		1.445 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 9.17 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 7.74 - 7.79 (m, 1H) 7.62 - 7.67 (m, 1H) 7.42 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.35 - 7.39 (m, 1H) 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.26 (t, J=5.9 Hz, 1H)

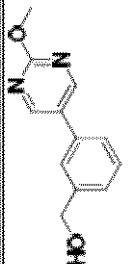
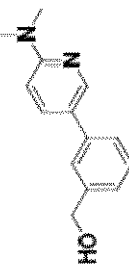
10

20

30

40

【表 3 - 2 1】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (47)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	217.0972		217.0977		1.477 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.84 (s, 2H) 7.65 - 7.69 (m, 1H) 7.53 - 7.59 (m, 1H) 7.45 - 7.50 (m, 1H) 7.41 - 7.45 (m, 1H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.29 (t, J=5.9 Hz, 1H) 4.00 (s, 3H)
 (49)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O	229.1335		229.1350		1.122 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.42 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 7.79 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H) 7.58 (dt, J=2.1, 1.1 Hz, 1H) 7.43 - 7.49 (m, 1H) 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.26 - 7.32 (m, 1H) 6.70 (dd, J=9.0, 0.8 Hz, 1H) 4.68 (d, J=6.2 Hz, 2H) 4.19 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.11 (s, 6H)

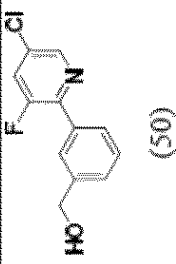
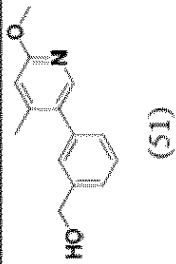
10

20

30

40

【表 3 - 2 2】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (50)	C ₁₂ H ₉ ClFNO	238.0429		238.0452		1.821 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.57 (dd, J=2.0, 1.2 Hz, 1H) 7.98 - 8.02 (m, 1H) 7.92 (dd, J=11.0, 2.0 Hz, 1H) 7.81 - 7.87 (m, 1H) 7.46 -7.52 (m, 2H) 4.71 - 4.76 (m, 2H) 4.32 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (51)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	230.1176		230.1207		1.487 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 7.94 (s, 1H) 7.32 - 7.45 (m, 3H) 7.19 - 7.24 (m, 1H) 6.69 (quin, J=0.8 Hz, 1H) 4.70 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.24 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 2.23 (d, J=0.8 Hz, 3H)

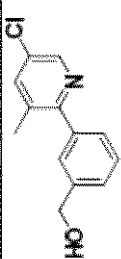
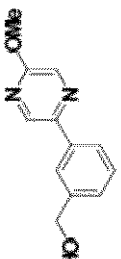
10

20

30

40

【表 3 - 2 3】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (52)	C ₁₃ H ₁₂ ClNO	234.068		234.0713		1.665 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.45 - 8.48 (m, 1H) 7.78 (dq, J=2.4, 0.8 Hz, 1H) 7.54 - 7.57 (m, 1H) 7.43 (d, J=1.6 Hz, 3H) 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.26 (t, J=5.9 Hz, 1H) 2.38 (s, 3H)
 (53)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	217.0972		217.0991		1.647 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.69 (d, J=1.2 Hz, 1H) 8.29 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.03 - 8.07 (m, 1H) 7.90 (dt, J=7.3, 1.8 Hz, 1H) 7.39 - 7.48 (m, 2H) 4.72 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.25 (t, J=5.9 Hz, 1H) 4.00 (s, 3H)

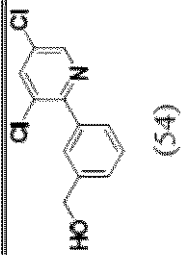
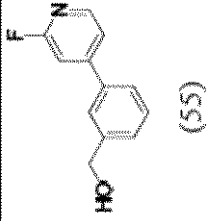
10

20

30

40

【表 3 - 2 4】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (54)	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO	254.1034			254.0157	1.872 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.63 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.09 - 8.13 (m, 1H) 7.70 - 7.75 (m, 1H) 7.58 - 7.63 (m, 1H) 7.41 - 7.50 (m, 2H) 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.28 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (55)	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204.0819			204.0838	1.534 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.25 - 8.31 (m, 1H) 7.79 - 7.83 (m, 1H) 7.66 - 7.73 (m, 1H) 7.60 - 7.66 (m, 1H) 7.47 - 7.55 (m, 2H) 7.34 - 7.38 (m, 1H) 4.71 - 4.76 (m, 2H) 4.32 (t, J=5.9 Hz, 1H)

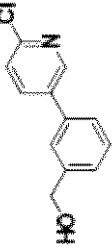
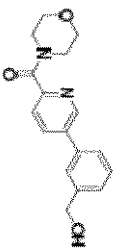
10

20

30

40

【表 3 - 2 5】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (56)	C ₁₂ H ₁₀ ClNO	220.0524			220.0545	1.658 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.68 (dd, J=2.7, 0.8 Hz, 1H) 8.10 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 7.68 - 7.72 (m, 1H) 7.57 - 7.60 (m, 1H) 7.54 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H) 7.43 - 7.50 (m, 2H) 4.73 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.29 (t, J=5.7 Hz, 1H)
 (57)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	299.1390			299.1421	1.365 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.86 (dd, J=2.3, 1.2 Hz, 1H) 8.17 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H) 7.72 - 7.77 (m, 2H) 7.63 (dt, J=7.0, 1.8 Hz, 1H) 7.43 - 7.53 (m, 2H) 4.74 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.30 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.73 (s, 4 H) 3.60 - 3.71 (m, 4H)

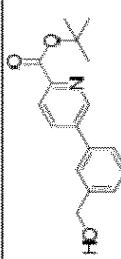
10

20

30

40

【表 3 - 2 6】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (58)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	247.1077		247.1095		1.300 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.13 (d, J=1.2 Hz, 1H) 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H) 7.87 - 7.91 (m, 1H) 7.73 - 7.79 (m, 1H) 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.29 - 7.35 (m, 1H) 5.37 (s, 2H) 4.69 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.24 (t, J=5.7 Hz, 1H) 3.42 (s, 3H)
 (60)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286.14		230.2 [M+H] ⁺ -tBu		1.612 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.96 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.19 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H) 8.11 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H) 7.74 - 7.79 (m, 1H) 7.65 (dt, J=7.2, 1.7 Hz, 1H) 7.45 - 7.55 (m, 2H) 4.72 - 4.77 (m, 2H) 4.32 (t, J=5.9 Hz, 1H) 1.62 (s, 9H)

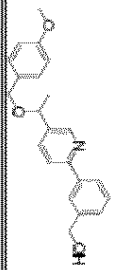
10

20

30

40

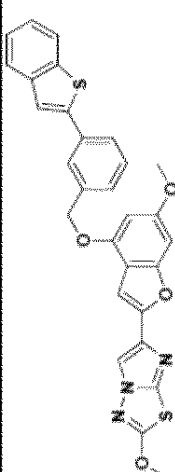
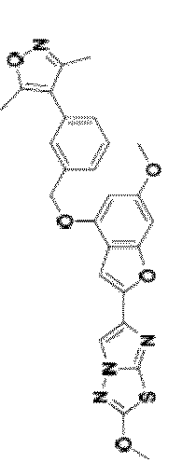
【表 3 - 2 7】

構造式 (表示される化合物 の調製に使用され る)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (61)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	350.18		350.2		1.784 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) δ ppm 8.62 - 8.68 (m, 1H) 8.12 - 8.18 (m, 1H) 7.97 - 8.03 (m, 1H) 7.94 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H) 7.81 - 7.90 (m, 1H) 7.39 - 7.48 (m, 2H) 7.22 - 7.31 (m, 2H) 6.86 - 6.94 (m, 2H) 4.71 - 4.76 (m, 2H) 4.66 (q, J=6.3 Hz, 1H) 4.34 - 4.44 (m, 2H) 4.26 (t, J=5.9 Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 1.49 (d, J=6.7 Hz, 3H)

実施例 4 ～ 6 1

次のさらなる実施例を、下記の適当なベンジル型アルコールを使用する実施例 1 ～ 3 に記載の方法を用いて調製し、単離し、特徴付けた。

【表 4 - 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
4		C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	540.1055	2.688 / B	540.1046	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.34 - 8.43 (m, 1H) 7.99 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.92 (s, 2H) 7.83 - 7.90 (m, 1H) 7.73 - 7.83 (m, 1H) 7.54 (d, J=4.3 Hz, 2H) 7.39 (quint, J=7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 1.4, 1.4 Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 6.80 - 6.91 (m, 1H) 6.49 - 6.64 (m, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
5		C ₂₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₃	503.1384	2.396 / B	503.1399	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.47 - 7.57 (m, 3H) 7.36 (ddd, J=5.2, 3.6, 1.8 Hz, 1H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.79 - 6.88 (m, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 2.22 (s, 3H)

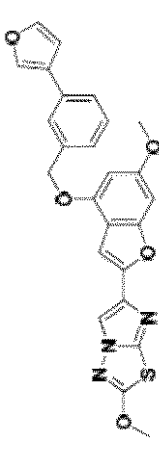
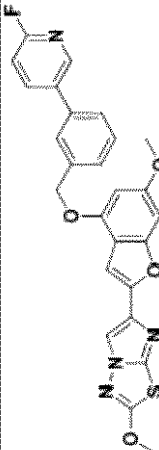
10

20

30

40

【表 4 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
6		C ₂₃ H ₂₀ N ₃ O ₅ S	474.1118	2.411 / B	474.1113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.17 - 8.27 (m, 1H) 7.70 - 7.81 (m, 2H) 7.60 (d, J=7.0 Hz, 1H) 7.33 - 7.48 (m, 2H) 6.92 - 7.04 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.27 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
7		C ₂₆ H ₁₉ FN ₃ O ₄ S	503.1184	2.400 / B	503.1205	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.58 (d, J=2.7 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.32 (td, J=8.2, 2.7 Hz, 1H) 7.81 - 7.93 (m, 1H) 7.71 (dt, J=6.9, 2.1 Hz, 1H) 7.49 - 7.63 (m, 2H) 7.31 (dd, J=8.6, 3.5 Hz, 1H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 1H)

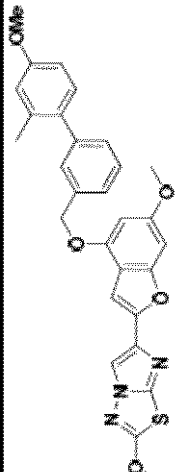
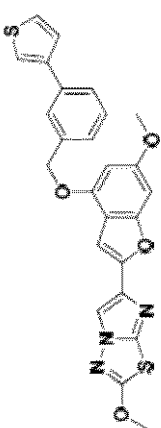
10

20

30

40

【表 4 - 3】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
8		C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	528.1588	2.573 / B	528.1607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.45 - 7.49 (m, 2H) 7.42 (s, 1H) 7.27 (ddd, J=5.3, 3.5, 1.8 Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1H) 6.96 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.88 (d, J=2.7 Hz, 1H) 6.80 - 6.86 (m, 2H) 6.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.31 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 2.20 (s, 3H)
9		C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	490.089	2.505 / B	490.0888	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 7.89 - 7.95 (m, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.70 (dt, J=6.5, 2.1 Hz, 1H) 7.66 (ddd, J=5.0, 3.0, 1.0 Hz, 1H) 7.58 (dt, J=5.1, 1.2 Hz, 1H) 7.37 - 7.51 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (d, J=0.8 Hz, 1H) 5.29 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

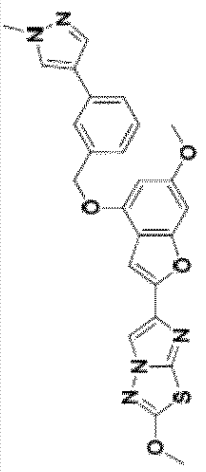
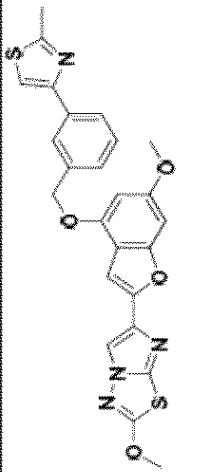
10

20

30

40

【表 4 - 4】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
10		C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	488.1387	2.344 / B	488.1388	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.54 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.28 - 7.35 (m, 1H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.25 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
11		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	505.0999	2.411 / B	505.0996	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.91 (t, J=4.5 Hz, 1H) 7.48 (d, J=5.1 Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.31 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 2.72 (s, 3H)

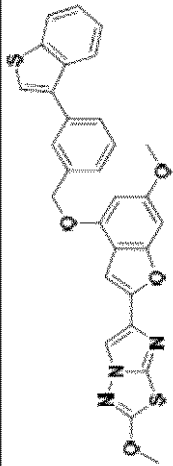
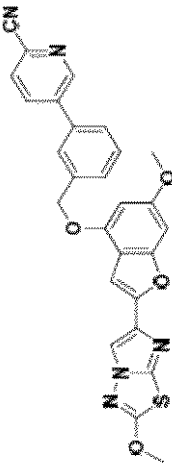
10

20

30

40

【表 4 - 5】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
12		C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	450.1046	2.652 / B	540.1073	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 8.02 - 8.14 (m, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.81 - 7.86 (m, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.53 - 7.63 (m, 3H) 7.35 - 7.48 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.84 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
13		C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	510.1231	2.364 / B	510.1108	¹ H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 9.11 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.37 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.01 - 8.09 (m, 2H) 7.81 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H) 7.69 - 7.76 (m, 1H) 7.64 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.05 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.77 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.40 (s, 2H) 4.26 (s, 3H) 3.85 (s, 3H)

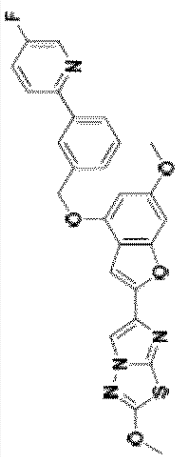
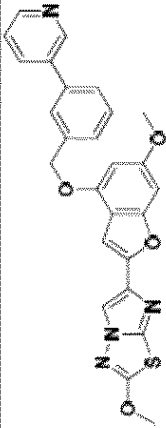
10

20

30

40

【表 4 - 6】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
14		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503.1184	2.431 / B	503.1222	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.67 (d, J=3.1 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.08 (dd, J=8.6, 4.3 Hz, 1H) 8.02 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.84 (td, J=8.8, 3.1 Hz, 1H) 7.56 (td, J=14.9, 7.4 Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.34 (1H)
15		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485.1278	2.149 / B	485.1338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.01 - 9.10 (m, 1H) 8.66 - 8.78 (m, 1H) 8.42 (dd, J=6.7, 3.9 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.68 - 7.81 (m, 2H) 7.52 - 7.67 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

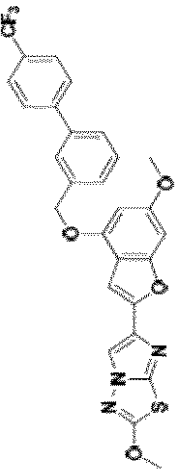
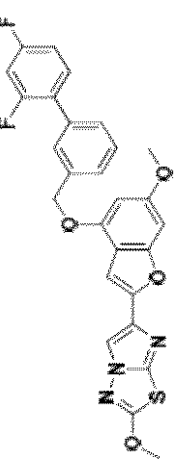
10

20

30

40

【表 4 - 7】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
16		C ₂₈ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S	552.1199	2.584 / B	552.1246	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 7.93 (d, J=7.8 Hz, 2H) 7.88 (s, 1H) 7.84 (d, J=7.6 Hz, 2H) 7.73 (d, J=6.7 Hz, 1H) 7.50 - 7.64 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.84 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=1.2 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
17		C ₂₇ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄ S	520.1137	2.540 / B	520.1128	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 7.46 - 7.69 (m, 5H) 7.33 - 7.44 (m, 1H) 7.15 - 7.28 (m, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

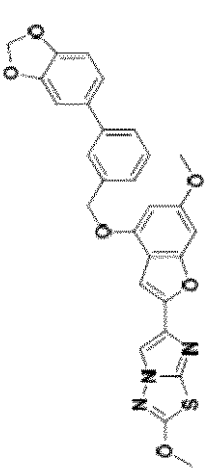
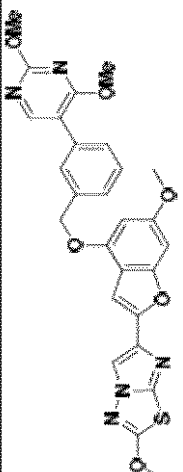
10

20

30

40

【表 4 - 8】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
18		C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	528.1224	2.538 / B	528.1232	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.38 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.51 - 7.63 (m, 1H) 7.46 (d, J=3.9 Hz, 2H) 7.26 (s, 1H) 7.11 - 7.21 (m, 1H) 6.95 - 7.04 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 6.06 (s, 2H) 5.30 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
19		C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	546.1442	2.395 / B	546.1466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.39 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.40 - 7.57 (m, 3H) 6.99 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.30 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

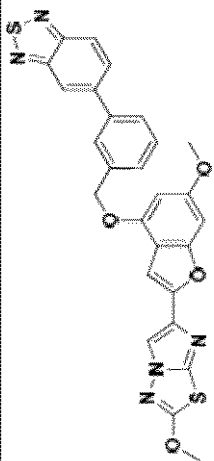
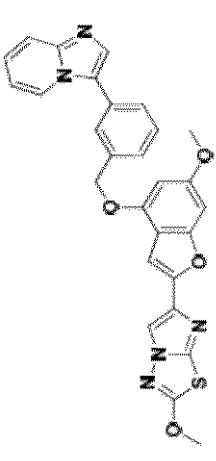
10

20

30

40

【表 4 - 9】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
20		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	542.0951	2.605 / B	542.0929	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8.39 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.20 (dd, J=9.4, 0.8 Hz, 1H) 8.12 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.87 (dt, J=7.0, 2.0 Hz, 1H) 7.52 - 7.68 (m, 2H) 7.02 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.59 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.37 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
21		C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	524.1387	2.032 / B	524.1393	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (dd, J=6.8, 1.0 Hz, 1H) 8.39 - 8.45 (m, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.03 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.95 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.64 - 7.79 (m, 3H) 7.45 (td, J=7.1, 1.0 Hz, 1H) 7.01 (s, 1H) 6.83 - 6.89 (m, 1H) 6.58 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.39 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

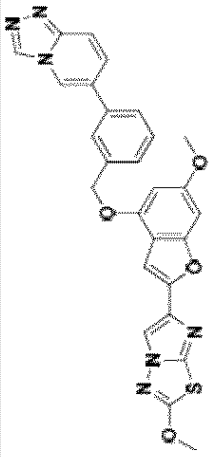
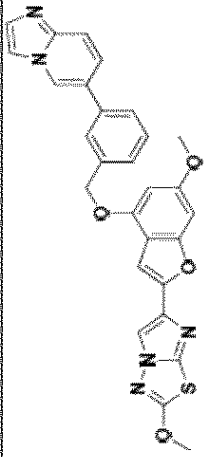
10

20

30

40

【表 4 - 1 0】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
22		C ₂₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	525.1340	2.217 / B	525.1351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.32 (s, 1H) 8.96 - 9.05 (m, 1H) 8.32 - 8.43 (m, 1H) 7.79 - 8.00 (m, 3H) 7.67 - 7.79 (m, 1H) 7.50 - 7.65 (m, 2H) 7.02 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
23		C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	524.1387	2.069 / B	524.1411	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.32 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.26 - 8.34 (m, 2H) 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.06 (d, J=9.4 Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.78 (dt, J=6.5, 2.2 Hz, 1H) 7.50 - 7.70 (m, 3H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.85 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

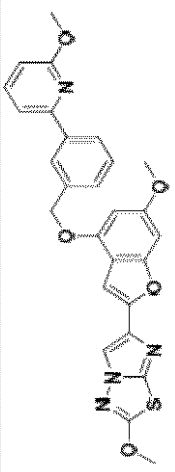
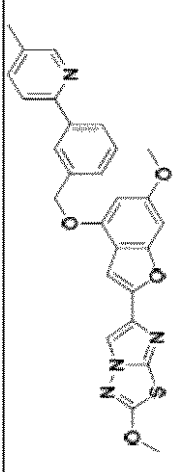
10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
24		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515.1384	2.548 / B	515.1382	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.21 - 8.30 (m, 1H) 8.06 (dt, J=7.4, 1.6 Hz, 1H) 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.48 - 7.62 (m, 3H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H) 6.58 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
25		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499.1435	2.138 / B	499.1456	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46 - 8.56 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.21 (t, J=1.6 Hz, 1H) 8.02 (dt, J=7.4, 1.6 Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.71 (dddd, J=8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H) 7.45

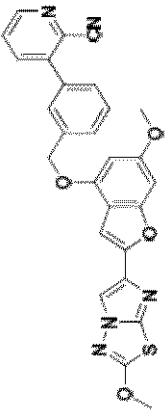
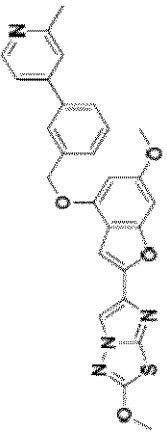
10

20

30

40

【表 4－1 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
26		C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	510.1231	2.285 / B	510.1244	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.79 (d, J=4.7 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.16 (dt, J=8.0, 1.3 Hz, 1H) 7.85 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.59 - 7.72 (m, 3H) 7.03 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.59 (s, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)
27		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499.1435	2.058 / B	499.1453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.46 - 7.68 (m, 4H) 7.00 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.53 (s, 3H)

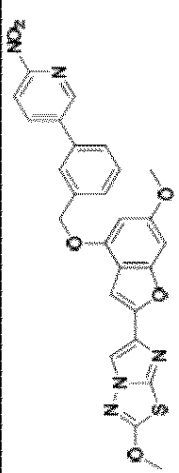
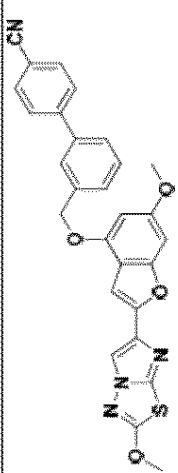
10

20

30

40

【表 4 - 1 3】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
28		C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	530.1140	2.355 / B	530.1129	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 - 9.07 (m, 1H) 8.53 - 8.59 (m, 1H) 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.87 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.59 - 7.71 (m, 2H) 7.02 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
29		C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	509.1278	2.433 / B	509.1289	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.86 - 7.98 (m, 5H) 7.74 (d, J=7.0 Hz, 1H) 7.52 - 7.63 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

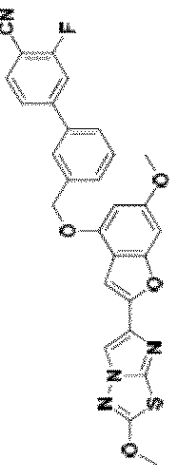
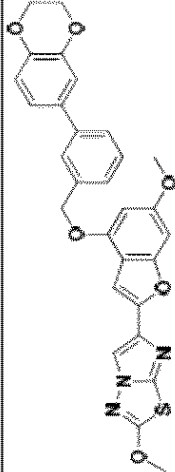
10

20

30

40

【表 4 - 1 4】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
30		C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	527.1184	2.446 / B	527.1194	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 1H) 8.00 - 8.07 (m, 1H) 7.90 - 7.98 (m, 2H) 7.79 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 2H) 7.54 - 7.66 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.57 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
31		C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	543.1380	2.534 / B	543.1380	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.53 - 7.59 (m, 1H) 7.42 - 7.47 (m, 2H) 7.12 - 7.18 (m, 2H) 6.99 (s, 1H) 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H) 6.81 - 6.84 (m, 1H) 6.55 (d, J=1.2 Hz, 1H) 5.30 (s, 2H) 4.28 (s, 4H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

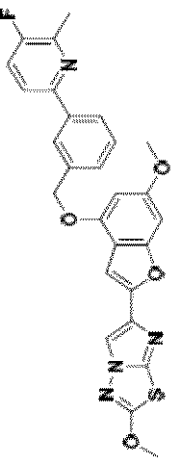
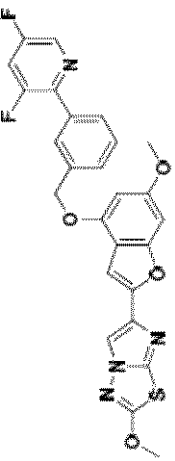
10

20

30

40

【表 4 - 1 5】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
32		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517.1340	2.467 / B	517.1355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.00 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.88 (dd, J=7.8, 3.5 Hz, 1H) 7.73 (t, J=9.0 Hz, 1H) 7.49 - 7.60 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 2.53 (d, J=2.3 Hz, 3H)
33		C ₂₆ H ₁₉ F ₂ N ₄ O ₄ S	521.1090	2.454 / B	521.1101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.64 - 8.68 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.09 (ddd, J=11.3, 9.0, 2.3 Hz, 1H) 8.00 - 8.03 (m, 1H) 7.82 - 7.87 (m, 1H) 7.63 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H) 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

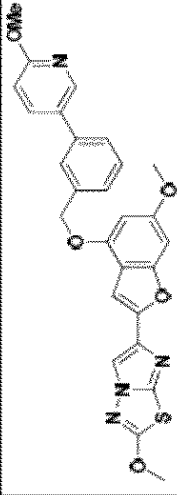
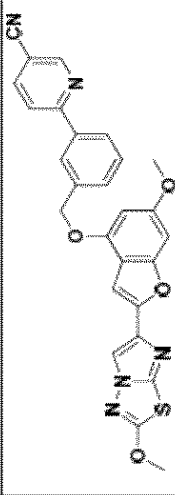
10

20

30

40

【表 4 - 1 6】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
34		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515.1384	2.482 / B	515.1386	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.50 (d, J=2.7 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.04 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 - 7.68 (m, 1H) 7.48 - 7.55 (m, 2H) 7.00 (s, 1H) 6.93 (d, J=8.6 Hz, 1H) 6.81 - 6.85 (m, 1H) 6.57 (d, J=1.2 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
35		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	510.1231	2.399 / B	510.1229	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm δ 9.09 - 9.16 (m, 1H) 8.39 - 8.44 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.21 - 8.27 (m, 1H) 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.68 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.00 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

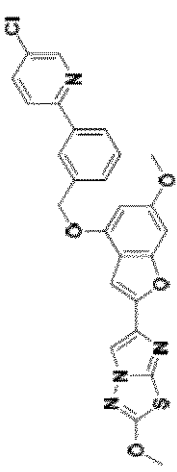
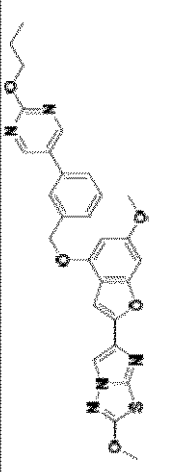
10

20

30

40

【表 4 - 1 7】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
36		C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	519.0888	2.529 / B	519.0887	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.70 - 8.75 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.22 - 8.26 (m, 1H) 8.00 - 8.08 (m, 3H) 7.58 - 7.64 (m, 1H) 7.55 (t, J=7.7Hz, 1H) 7.00 (s, 1H) 6.81 - 6.85 (m, 1H) 6.56 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
37		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₅ S	544.1649	2.511 / B	544.1651	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 2 H) 8.38 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.67 - 7.76 (m, 1H) 7.51 - 7.61 (m, 2H) 7.02 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.54 - 6.61 (m, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.32 (t, J=6.7 Hz, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 1.78 (sxt, J=7.0 Hz, 2H) 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H)

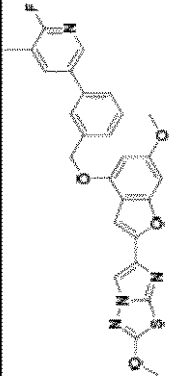
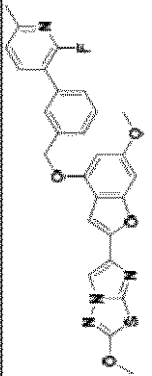
10

20

30

40

【表 4－18】

Ex.	構造式	分子式	計算値、 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
38		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517.134	2.453 / B	517.1355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 2H) 8.19 (d, J=9.8 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.66 - 7.73 (m, 1H) 7.50 - 7.60 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.54 - 6.59 (m, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 2.32 (s, 3H)
39		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517.134	2.413 / B	517.1358	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 1H) 8.03 (dd, J=10.4, 7.6 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.50 - 7.61 (m, 3H) 7.34 (d, J=7.4 Hz, 1H) 6.99 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 2.48 (s, 3H)

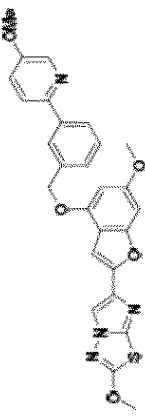
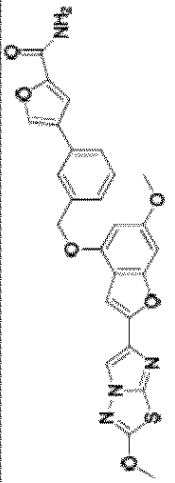
10

20

30

40

【表 4 - 1 9】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
40		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515.1384	2.245 / B	515.1412	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.36 - 8.41 (m, 2H) 8.17 (s, 1H) 7.92 - 8.01 (m, 2H) 7.46 - 7.55 (m, 3H) 6.99 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
41		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₆ S	517.1176	2.233 / B	517.1206	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.36 - 8.37 (m, 1H) 7.84 (br. s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.63 (dt, J=6.4, 2.1 Hz, 1H) 7.58 (d, J=1.2 Hz, 1H) 7.41 - 7.50 (m, 3H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.27 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 4 - 2 0】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
42		C ₂₆ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	511.1183	2.380 / B	511.1215	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.52 (d, J=1.6 Hz, 1H) 9.29 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.34 - 8.45 (m, 2H) 8.23 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.01 (s, 1H) 6.84 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
43		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S	553.1152	2.500 / B	553.1183	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.07 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.29 - 8.35 (m, 2H) 8.21 - 8.27 (m, 1H) 8.14 (dt, J=7.8, 1.6 Hz, 1H) 7.68 (dt, J=7.5, 1.5 Hz, 1H) 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.37 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

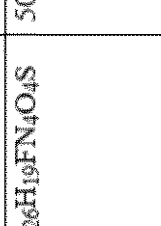
10

20

30

40

【表 4 - 2 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
44		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503.1184	2.371 / B	503.1214	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.55 - 8.59 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H) 7.82 - 7.92 (m, 2H) 7.63 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H) 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.47 - 7.54 (m, 1H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
45		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503.1184	2.358 / B	503.1258	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.24 - 8.28 (m, 1H) 8.11 - 8.19 (m, 1H) 7.77 (d, J=1.2 Hz, 1H) 7.54 - 7.63 (m, 3H) 7.50 (ddd, J=7.3, 5.0, 2.2 Hz, 1H) 6.99 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 4 - 2 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
46		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	510.1231	2.288 /	510.1248	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 1H) 8.85 (d, J=5.1 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.01 (d, J=5.1 Hz, 1H) 7.82 - 7.86 (m, 1H) 7.61 - 7.72 (m, 3H) 7.03 (s, 1H) 6.82 - 6.86 (m, 1H) 6.59 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.34 (s, 2 H) 4.20 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)
47		C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	516.1336	2.361 / B	516.1367	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.96 (s, 2H) 8.37 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.69 - 7.74 (m, 1H) 7.52 - 7.59 (m, 2H) 7.02 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

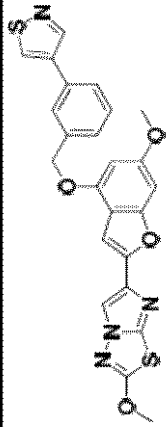
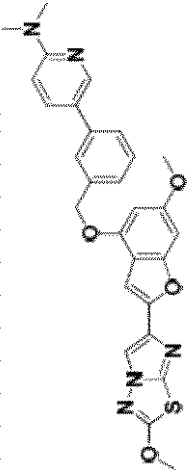
10

20

30

40

【表 4 - 2 3】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
48		C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	491.0842	2.363 / B	491.0867	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.40 (s, 1H) 9.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.76 - 7.82 (m, 1H) 7.48 - 7.54 (m, 2H) 7.01 (d, J=0.8Hz, 1H) 6.84 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.30 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
49		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	528.1700	2.094 / B	528.1727	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.13 (br. s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.61 - 7.68 (m, 1H) 7.51 (d, J=5.5 Hz, 2H) 7.08 (br. s, 1H) 7.00 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.17 (s, 6H)

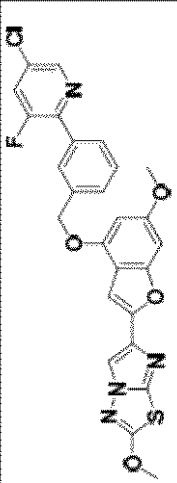
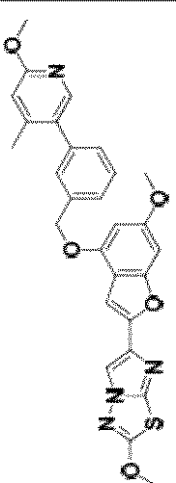
10

20

30

40

【表 4 - 2 4】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
50		C ₂₆ H ₁₈ ClFN ₄ O ₄ S	537.0794	2.534 / B	537.0818	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (dd, J=2.2, 1.4 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.23 (dd, J=11.2, 2.2 Hz, 1H) 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1H) 7.88 (dq, J=7.7, 1.6 Hz, 1H) 7.65 (dt, J=7.5, 1.5 Hz, 1H) 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.56 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
51		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	529.157	2.419 / B	529.154	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.46 - 7.55 (m, 3H) 7.33 (dt, J=6.7, 1.9 Hz, 1H) 6.97 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.78 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.20 (d, J=0.8 Hz, 3 H)

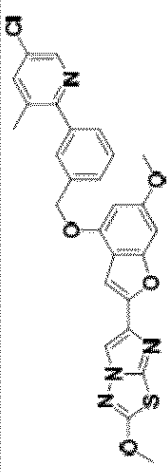
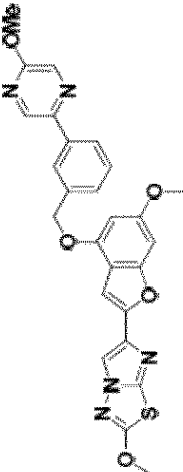
10

20

30

40

【表 4－25】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
52		C ₂₇ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ S	533.1045	2.434 / B	533.1073	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.52 - 8.55 (m, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.90 - 7.94 (m, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.58 (qd, J=4.2, 1.5 Hz, 1H) 7.50 - 7.54 (m, 2H) 6.97 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.33 (s, 3H)
53		C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	516.1336	2.449 / BS	516.1359	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.83 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.41 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.16 - 8.19 (m, 1H) 8.00 (dt, J=7.1, 1.9 Hz, 1H) 7.51 - 7.60 (m, 2H) 7.00 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

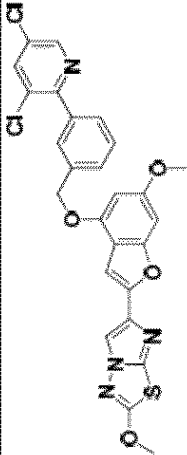
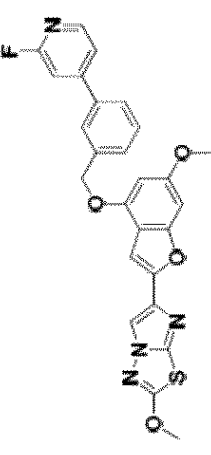
10

20

30

40

【表 4 - 2 6】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
54		C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	553.0449	2.526 / B	553.052	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.35 - 8.39 (m, 2H) 7.82 (t, J=1.6 Hz, 1H) 7.66 (dt, J=7.7, 1.6 Hz, 1H) 7.63 (dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H) 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.56 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
55		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503.1184	2.375 / B	503.121	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.33 (d, J=5.1 Hz, 1H) 8.01 (t, J=1.6 Hz, 1H) 7.85 (dt, J=7.8, 1.6 Hz, 1H) 7.73 (dt, J=5.2, 1.7 Hz, 1H) 7.63 - 7.69 (m, 1H) 7.54 - 7.63 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 6.82 - 6.86 (m, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

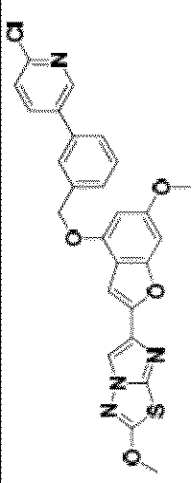
10

20

30

40

【表 4－27】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
56		C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	519.0888	2.415 / B	519.0913	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.77 (dd, J=2.7, 0.8 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.19 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 7.89 (t, J=1.8 Hz, 1H) 7.73 (dt, J=7.2, 1.7 Hz, 1H) 7.52 - 7.65 (m, 3H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3 H)

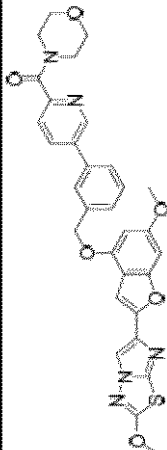
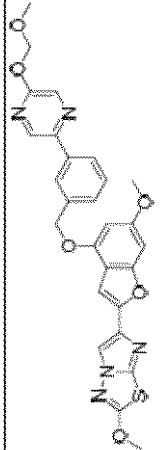
10

20

30

40

【表 4 - 2 8】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
57		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₆ S	598.1775	2.267 / B	598.1884	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.93 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.25 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H) 7.92 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 7.77 (dt, J=7.1, 1.9 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 2 H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1 H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.68 (s, 4H) 3.48 - 3.61 (m, 4H)
58		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	546.1442	2.305 / B	546.1478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.22 (d, J=0.8 Hz, 1H) 8.03 (s, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 1H) 7.46 - 7.53 (m, 2H) 6.99 (s, 1H) 6.81 - 6.85 (m, 1H) 6.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.30 (s, 2H) 5.30 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.35 (s, 3H)

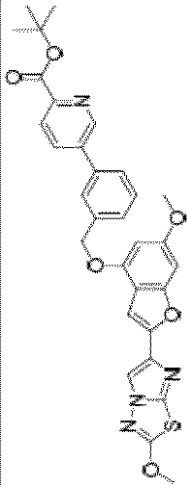
10

20

30

40

【表 4－3 0】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
60		C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₆ S	585.1802	2.510 / B	585.1849	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 - 9.07 (m, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.28 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H) 8.05 - 8.10 (m, 1H) 7.91 - 7.97 (m, 1H) 7.79 (dt, J=7.2, 1.9 Hz, 1H) 7.56 - 7.66 (m, 2H) 6.99 - 7.03 (m, 1H) 6.84 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 1.58 (s, 9H)

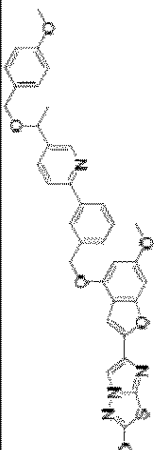
10

20

30

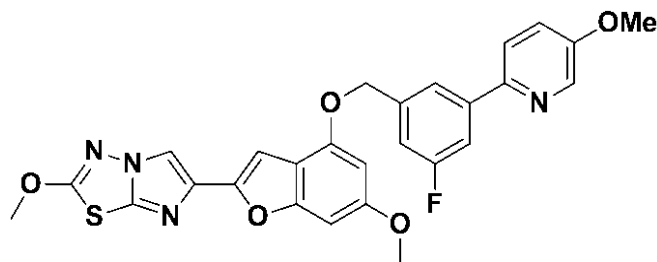
40

【表 4 - 3 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
61		C ₃₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ S	649.2115	2.413 / B	649.2145	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.25 (t, J=2.0 Hz, 1H) 8.06 (dt, J=7.7, 1.6 Hz, 1H) 8.00 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H) 7.51 - 7.61 (m, 2H) 7.21 - 7.26 (m, 2H) 7.00 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.87 - 6.92 (m, 2H) 6.83 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.64 (q, J=6.3 Hz, 1H) 4.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 1.44 (d, J=6.3 Hz, 3H)

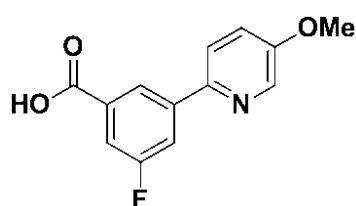
実施例 6 2

6-(4-((3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール
【化73】



10

62A. 3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)安息香酸
【化74】



20

4 mLのバイアルにて、酢酸パラジウム（4.9 mg、0.022ミリモル）、トリフェニルホスフィン（12.1 mg、0.046ミリモル）、2 M炭酸ナトリウム水溶液（0.96 mL、1.920ミリモル）および水（0.3 mL、16.65ミリモル）を、窒素下、2-プロモ-5-メトキシピリジン（0.1 mL、0.814ミリモル）および3-カルボキシ-5-フルオロフェニルボロン酸（148 mg、0.805ミリモル）の1-プロパノール（1.5 mL、19.97ミリモル）中混合物に続けて添加した。該混合物を95℃で終夜攪拌した。該混合物を1 N HClでクエンチし、該生成物をAcOEtで3回抽出した。水相を10% NaOHでpH7に中和し、AcOEtで2回抽出した。有機層を合わせて、水で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。水相中で懸濁している白色固体を濾過し、2つの生成物を一緒に混合し、標記物質を白色固体として得、それをそのまま用いた。

30

LC（方法B）：1.747分

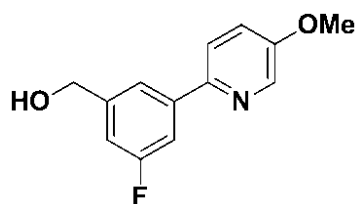
¹H NMR（400 MHz、アセトン） δ ppm 8.54–8.58（m, 1H）、8.41（dd, J=3.1、0.8 Hz, 1H）、8.07（ddd, J=10.3、2.7、1.7 Hz, 1H）、8.03（dd, J=9.0、0.8 Hz, 1H）、7.69（ddd, J=9.0、2.6、1.4 Hz, 1H）、7.50（dd, J=8.8、2.9 Hz, 1H）、3.96（s, 3H）

【0137】

62B. (3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)メタノール

40

【化75】



0℃で窒素下、水素化アルミニウムリチウム（115 mg、3.03ミリモル）を、3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)安息香酸（実施例62A、150 mg、0.607ミリモル）／THF（6 mL、73.2ミリモル）に10分間にわたって

50

少しずつ添加し、該混合物を室温で24時間攪拌した。該反応物を水(1.5 mL)でクエンチし、室温で30分間攪拌した。それをセライト(登録商標)で濾過し、AcOEtで洗浄して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold 24 gカラム(Hex/EtOAc)を用いてISCO上で精製した。粗生成物をSiO₂に吸着させた。フラクションを集め、濃縮し、標記物質を黄色油状物(96 mg、96%)として得た。

LC(方法B): 1.346分

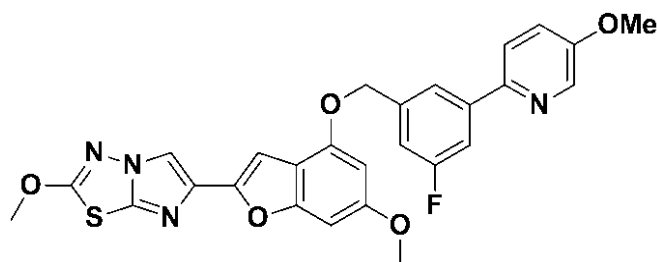
MS(ESI) C₁₃H₁₃FN₂O₂として、[M+H]⁺ m/z 計算値: 234.0925、測定値: 234.0962

¹H NMR(400 MHz、アセトン) δ ppm 8.35–8.39(m, 1H)、7.91(dd, J=8.6、0.8 Hz, 1H)、7.85–7.89(m, 1H)、7.63–7.70(m, 1H)、7.45(dd, J=8.6、3.1 Hz, 1H)、7.10–7.16(m, 1H)、4.73(d, J=5.9 Hz, 2H)、4.40(t, J=5.9 Hz, 1H)、3.94(s, 3H)

【0138】

実施例62. 6-(4-((3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化76】



10 mLの丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例1G、51 mg、0.161ミリモル)、(3-フルオロ-5-(5-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)メタノール(実施例62B、96 mg、0.412ミリモル)およびトリフェニルホスフィン(106 mg、0.404ミリモル)の混合物を、高真空下で10分間乾燥した。THF(1.5 mL)を加え、該混合物を15分間超音波処理に付した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.08 mL、0.411ミリモル)/THF(1.0 mL)を15分間にわたって少しずつ添加し、その黄色溶液を30分間超音波処理に付し、室温で1時間30分攪拌した。混合物をCH₂Cl₂に希釈し、飽和NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold 12 gカラム(CH₂Cl₂/EtOAc)を用いてISCO上で精製した。粗生成物をSiO₂に吸着させた。フラクションを濃縮し、ACNで1回トリチュレートし、ACN/水で凍結乾燥し、標記物質をベージュ色固体(58 mg、68%)として得た。

LC(方法B): 2.376分

MS(ESI) C₂₇H₂₂FN₄O₅Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 533.1328、測定値: 533.1318

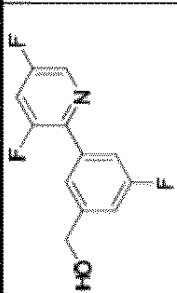
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.40(d, J=3.1 Hz, 1H)、8.39(s, 1H)、8.04(t, J=1.6 Hz, 1H)、8.01(d, J=8.6 Hz, 1H)、7.77–7.83(m, 1H)、7.51(dd, J=8.9、3.0 Hz, 1H)、7.32–7.38(m, 1H)、7.02–7.05(m, 1H)、6.83–6.87(m, 1H)、6.55(d, J=1.6 Hz, 1H)、5.35(s, 2H)、4.21(s, 3H)、3.89(s, 3H)、3.80(s, 3H)

【0139】

次のベンジル型アルコールを、実施例62Aおよび62Bに記載の操作に従って、3-

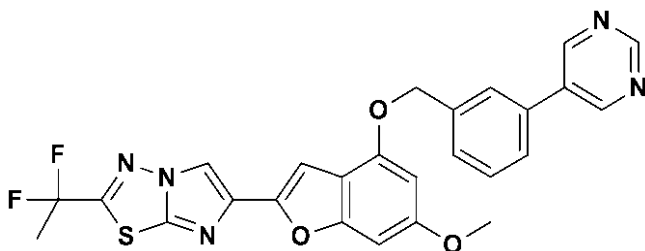
カルボキシ－５－フルオロフェニルボロン酸または（３－フルオロ－５－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸および対応するブロミドを用いて調製した。

【表 5】

構造式 (表示される化合物の 調製に使用される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (70)	C ₁₂ H ₈ F ₃ NO	240.06	240.0	1.760 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン): δ ppm 8.56 (d, J= 2.7 Hz, 1H) 7.74 - 7.82 (m, 2H) 7.53 - 7.59 (m, 1H) 7.22 - 7.28 (m, 1H) 4.76 (d, J= 5.9 Hz, 2H) 4.48 (t, J= 5.9 Hz, 1H)

実施例 6 3

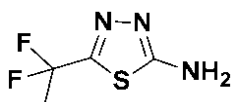
2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 6 - (6 - メトキシ - 4 - ((3 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) オキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール
【化 7 7】



10

6 3 A. 5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン

【化 7 8】



一般的方法：文献に記載の操作を修飾して用いた (He, J. ら、Chinese Chemical Letters, 19:1281 (2008) を参照のこと)。すなわち、チオセミカルバジド (4.97 g、54.5 ミリモル) のジオキサン (45 mL) 中氷冷懸濁液に、2, 2 - ジフルオロプロパン酸 (4.50 g、40.9 ミリモル) のジオキサン (5 mL) 中溶液をゆっくりと添加した。得られた粘度の高い灰白色のスラリーに、POCl₃ (4.99 mL、54.5 ミリモル) を滴下し、ついで冷却浴を取り外し、該混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に容器を密封し、その混合物を 90 - 95 °C (油浴温度) で 5 時間加熱した。得られた混濁した混合物を減圧下で濃縮し、その濃縮物を氷水 (150 mL) に注いだ。この混合物を 40 % 水性 NaOH で約 pH 9 の塩基性にし、得られたスラリーを濾過し、残渣を水で、ついでエーテルで、最後にヘキサンで洗浄した。残渣を減圧中で乾燥し、標記化合物 (4.31 g、64 %) を白色固体として得、それを次工程にそのまま用いた。

20

LC (方法 A) : 1.045 分

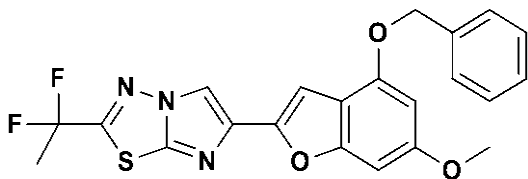
30

LCMS : C₄H₅F₂N₃S として、計算値 : 165.02 ; 測定値 : 166.04 (M + 1)⁺

¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ 7.69 (s, 2H)、2.06 (t, J = 19.0 Hz, 3H)

【0141】

6 3 B. 6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール
【化 7 9】



40

反応物を 2 つの 20 mL のバイアルに分けた。1 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - ブロモエタノン (実施例 1 D、775 mg、2.065 ミリモル) および 5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (実施例 6 3 A、450 mg、2.72 ミリモル) を 2 - プロパノール (24 mL、312 ミリモル) に懸濁させ、80 °C で 17 時間加熱した。5 分後、溶液は均質となり、一夜攪拌した後に沈殿物が出現した。次に、冷却した混合物を 2 つの 20 mL マイクロ波用バイアルに移し、ついで 150 °C で 30 分間加熱した。混合物を合わせ、C

50

H_2Cl_2 (200 mL) に希釈し、飽和 NaHCO_3 で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を REDISEP (登録商標) Gold 24 g カラム ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) を用いて ISCO 上で精製した。得られた橙色固体を MeOH で 2 回トリチュレートし、標記物質 (539 mg、59%) を淡黄色固体として得た。

LC (方法 B) : 2.457 分

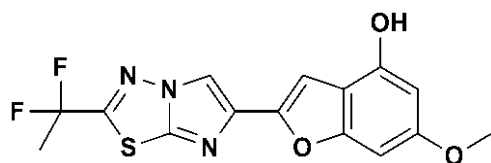
MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 442.1031、測定値 : 442.1064

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.72 (s, 1H)、7.48–7.56 (m, 2H)、7.42 (tt, $J=7.4$ 、1.6 Hz, 2H)、7.35 (tt, $J=7.4$ 、1.8 Hz, 1H)、7.12 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、6.85 (dd, $J=2.0$ 、0.8 Hz, 1H)、6.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、2.24 (t, $J=19.4$ Hz, 3H)

【0142】

63C. 2-((1,1-ジフルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-オール

【化80】



6-((4-((ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-((1,1-ジフルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール (実施例 63B、0.534 g、1.210 ミリモル) およびペンタメチルベンゼン (1.264 g、8.53 ミリモル) のジクロロメタン (80 mL、1243 ミリモル) 中混合物を窒素雰囲気下で -78°C に冷却し、次に直ちに (結晶化を回避するために)、ジクロロメタン中 1.0 M 三塩化ホウ素混合物 (3.2 mL、3.20 ミリモル) を 3 分間にわたって滴下して加えて処理した。得られた混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。三塩化ホウ素 (DCM 中 1.0 M、1.0 mL、1.00 ミリモル) を再び加え、該混合物をさらに 1.5 時間攪拌した。次に、炭酸水素ナトリウム (2.4 g) の水 (40 mL) 中溶液を一度に添加することにより反応混合物をクエンチした。冷却浴を取り外し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた固体を濾過し、水 (20 mL) およびジクロロメタン (20 mL) で続けて洗浄した。濾過ケーキを無水エタノールに浸し、吸引乾燥した。得られた白色固体を週末にわたり P_2O_5 上の減圧下で乾燥し、標記物質 (312 mg、73%) を得た。

LC (方法 B) : 2.134 分

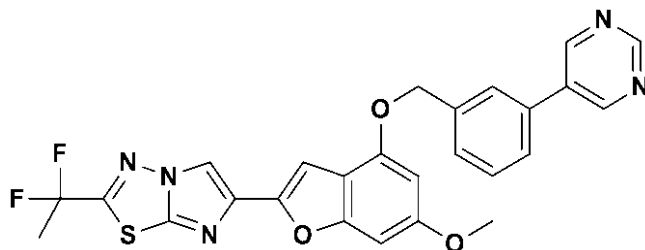
MS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 352.0562、測定値 : 352.0579

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.09 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、6.68 (dd, $J=2.0$ 、0.8 Hz, 1H)、6.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、2.24 (t, $J=19.4$ Hz, 3H)

【0143】

実施例 63. 2-((1,1-ジフルオロエチル)-6-((6-メトキシ-4-((3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 8 1】



10 mL の丸底フラスコにて、ベンゼンを 2- (2- (1, 1-ジフルオロエチル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル) -6-メトキシベンゾフラン-4-オール (実施例 63C、26 mg、0.074 ミリモル) に加え、該混合物を 30 秒間超音波処理に付し、減圧中で濃縮し、出発物質中に含まれる微量な水を除去した。トリフェニルホスフィン (49 mg、0.187 ミリモル) および (3- (ピリミジン-5-イル) フェニル) メタノール (43 mg、0.231 ミリモル) を加え、該混合物を高真空下で 10 分間乾燥した。THF (1.2 mL) を加え、混合物を 5 分間超音波処理に付した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.035 mL、0.180 ミリモル) / THF (0.8 mL) を 5 分間にわたって滴下して加え、その黄色溶液を室温で週末にわたって攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ に希釈し、飽和 NaHCO₃ で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。残渣を REDISEP (登録商標) Gold 12 g カラム (CH₂Cl₂ / EtOAc) を用いて ISCO 上で精製した。粗生成物を SiO₂ に吸着させた。フラクションを集め、減圧中で濃縮し、ACN/水にて凍結乾燥し、標記物質を白色固体として得た。

LC (方法 B) : 2.426 分

MS (ESI) C₂₆H₂₀F₂N₅O₃S として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 520.1249、測定値 : 520.1248

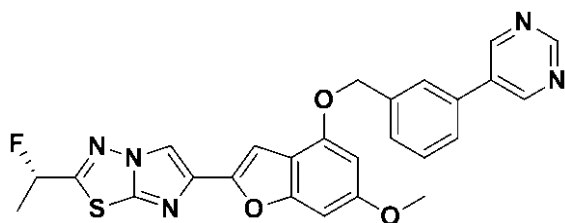
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.21 (s, 1H)、9.18 (s, 2H)、8.71 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.81 (d, J=7.0 Hz, 1H)、7.51-7.71 (m, 2H)、7.17 (s, 1H)、6.80-6.93 (m, 1H)、6.60 (d, J=1.6 Hz, 1H)、5.35 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.23 (t, J=19.4 Hz, 3H)

【0144】

実施例 64

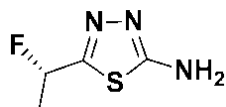
(S)-2-(1-フルオロエチル)-6-(6-メトキシ-4-((3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化 8 2】



64A. (S)-5-(1-フルオロエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン

【化 8 3】



350 mL の密封式圧力容器にチオセミカルバジド (11.17 g、122.5 ミリモル) および乾燥ジオキサン (100 mL) を充填し、該混合物を N₂ 雰囲気下で 0 °C で冷却

した。この迅速に攪拌して混合物に、(S)-2-フルオロプロパン酸(9.40 g、102.1ミリモル、Fritz-Langhals, E., Tetrahedron Asymmetry, 981 (1994)) のジオキサン(10 mL) 中溶液をゆっくりと添加した。得られた混合物に、POCl₃ (11.22 mL、122.5ミリモル) を滴下し、次に冷却浴を取り外し、粘度の高い白色スラリーを室温で1時間攪拌した。次に、容器を密封し、該混合物を90-95℃(油浴温度) で5時間加熱した。冷却混合物を室温で14時間攪拌し(注: この操作は単に便宜のためであり、任意操作である)、次に上澄み(2相混合物) をデカントし、減圧下で濃縮した。下相を氷水(250 mL) にゆっくりと注ぎ、次に上記の濃縮物も添加した。この混合物を本質的に均質な(混濁した) 溶液であるまで迅速に攪拌し、次に50%水性NaOHを用いてpH 9-9.5の塩基性にした。得られたスラリーを濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した(注: このベージュ色固体のLCは該ケーキがほんの微量の目的生成物を含有することを示すだけで、そのためにさらに実験されることはなかった)。次に、合わせた濾液をEtOAc(x3) で抽出し、有機相を乾燥(Na₂SO₄) し、蒸発させてクリーム色固体(10.58 g、70%) を得、それはLCおよびLCMSによれば本質的に純粋な生成物であった。この物質をさらに精製することなくそのまま使用した。分析用試料をフラッシュクロマトグラフィー[ISCO/0-20%(MeOH-NH₄OH、9:1)-DCM] で精製し、白色固体を得た。

LC(方法B): 0.608分

MS(ESI) C₄H₆FN₃Sとして、m/z 計算値: 147.03; 測定値: 148.05 [M+H]⁺。

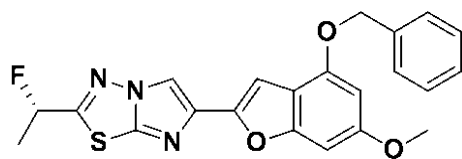
¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆) δ 7.38(s, 2H)、5.82(dq, J=6.4、48.0 Hz, 1H)、1.65(dd, J=6.4、24.0 Hz, 3H)

キラルLC: S:R=95:5

【0145】

64B. (S)-6-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール

【化84】



20 mLバイアルにて、1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモエタノン(実施例1D、407 mg、1.085ミリモル) および(S)-5-(1-フルオロエチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン(202 mg、1.373ミリモル) を2-プロパノール(10 mL、130ミリモル) に懸濁させ、80℃で18時間加熱した。5分後、溶液は均質になった。攪拌を続けると沈殿物が現れた。その冷却混合物を20 mLのマイクロ波用バイアルに移し、ついで150℃で30分間加熱した。混合物を合わせ、CH₂Cl₂(200 mL) に希釈し、飽和NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標) GOLD40 gカラム(CH₂Cl₂/EtOAc)を用いてISCO上で精製した。粗生成物をSiO₂に吸着させた。フラクションを合わせ、得られた橙色固体をACNで2回トリチュレートし、標記物質を淡黄色固体として得た。

LC(方法B): 2.403分

MS(ESI) C₂₂H₁₉FN₃O₃Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 424.1126; 測定値: 424.1146

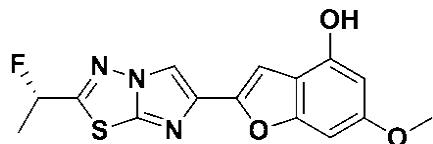
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.61(s, 1H)、7.51(d, J=7.4 Hz, 2H)、7.42(t, J=7.6 Hz, 2H)、7.35(t

, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.83–6.85 (m, 1H)、6.54 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H)、6.16 (dq, $J = 47.1$ 、6.4 Hz, 1H)、5.26 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、1.79 (dd, $J = 24.5$ 、6.8 Hz, 3H)

【0146】

64C. (S)-2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-オール

【化85】



(S)-6-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール(実施例64B、0.152g、0.359ミリモル)およびペンタメチルベンゼン(0.374g、2.52ミリモル)のジクロロメタン(24mL、373ミリモル)中混合物を窒素雰囲気下で -78°C に冷却し、次に直ちに(結晶化を回避するために)ジクロロメタン中1.0Mの三塩化ホウ素(1mL、1.000ミリモル)を3分間にわたって滴下して加えて処理した。得られた混合物を -78°C で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム(0.71g)の水(12mL)中溶液を一度に添加することでクエンチした。冷却浴を取り外し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。形成した固体を濾過し、水(8mL)およびジクロロメタン(8mL)で続けて洗浄した。濾過ケーキを無水エタノールに浸し、吸引乾燥した。得られた白色固体を減圧下 P_2O_5 上で36時間乾燥した。LC(方法B): 2.038分

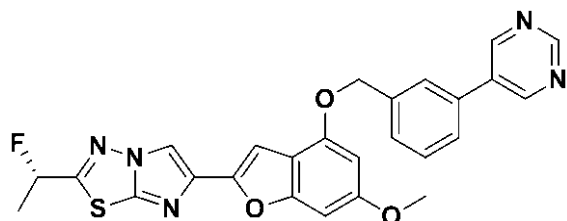
MS(ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値: 334.0656; 測定値: 334.0680

^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.06 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、7.09 (s, 1H)、6.67 (s, 1H)、6.26–6.28 (m, 1H)、6.16 (dq, $J = 46.9$ 、6.4 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、1.80 (dd, $J = 24.7$ 、6.3 Hz, 3H)

【0147】

実施例64. (S)-2-(1-フルオロエチル)-6-(6-メトキシ-4-(3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化86】



10mLの丸底フラスコにて、ベンゼンを(S)-2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-オール(実施例64C、17mg、0.051ミリモル)に加え、混合物を30秒間超音波処理に付し、減圧中で濃縮し、出発物質中に含まれる微量な水を除去した。トリフェニルホスフィン(30mg、0.114ミリモル)および(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノール(33mg、0.177ミリモル)を加え、混合物を高真空下で10分間乾燥した。THF(1.0mL)を加え、完全に溶解するまで該混合物を攪拌した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.025mL、0.129ミリモル)/THF(0.5mL)を5分で滴下して加え、その黄色溶液を室温で終夜攪拌

した。反応混合物を CH_2Cl_2 に希釈し、飽和 NaHCO_3 で1回、食塩水で1回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP（登録商標）Gold 12 gカラム（ CH_2Cl_2 ／EtOAc）を用いてISCO上で精製した。粗生成物を SiO_2 に吸着させ、フラクションを集め、減圧中で濃縮し、ACNで1回トリチュレートし、ACN／水にて凍結乾燥し、標記物質を淡黄色固体として得た。

LC（方法B）：2.331分

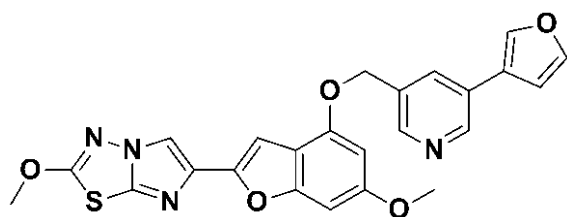
MS（ESI） $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：502.1344；測定値：502.1353

【0148】

実施例65

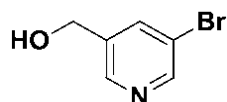
6-（4-（（5-（フラン-3-イル）ピリジン-3-イル）メトキシ）-6-メトキシベンゾフラン-2-イル）-2-メトキシイミダゾ〔2, 1-b〕〔1, 3, 4〕チアジアゾール

【化87】



65 A. （5-ブロモピリジン-3-イル）メタノール

【化88】



5-ブロモニコチン酸エチル（1.003 g、4.36ミリモル）のメタノール（15 mL、371ミリモル）中冷却溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.652 g、17.23ミリモル）を10分で少しずつ添加した。反応液を0℃で30分間攪拌した。該反応液を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を80 gのSILICYCLE（登録商標）カラム（Hex／EtOAc）を用いてISCO上で精製し、標記物質（0.477 g、54%）を清澄油状物として得た。

LC（方法B）：0.756分

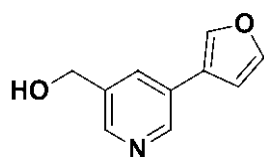
MS（ESI） $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrNO}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：187.97；測定値：190.0、191.0

^1H NMR（400 MHz、アセトン） δ ppm 8.50–8.58（m, 2H）、7.93–7.98（m, 1H）、4.67–4.74（m, 2H）、4.48–4.56（m, 1H）

【0149】

65 B. （5-（フラン-3-イル）ピリジン-3-イル）メタノール

【化89】



2 mLのバイアルにて、酢酸パラジウム（5.5 mg、0.024ミリモル）、トリフェニルホスフィン（13.2 mg、0.050ミリモル）、2 M炭酸ナトリウム水溶液（0.63 mL、1.260ミリモル）および水（0.35 mL、19.43ミリモル）を、窒素下、フラン-3-イルボロン酸（実施例65 A、112 mg、1.001ミリモル）およ

10

20

30

40

50

び（５－ブロモピリジン－３－イル）メタノール（１７０ｍｇ、０．９０４ミリモル）の１－プロパノール（１．７５ｍＬ、２３．３０ミリモル）中混合物に続けて添加した。該混合物を９５℃で３０分間攪拌し、反応物を室温で終夜攪拌した。該混合物を水でクエンチし、その生成物をＡｃＯＥｔで３回抽出した。有機層を合わせて、飽和ＮａＨＣＯ₃で１回、食塩水で１回洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥して濃縮した。残渣をＲＥＤＩＳＥＰ（登録商標）Ｇｏｌｄ２４ｇカラム（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ）を用いてシリカゲル上で精製した。フラクションを濃縮した後、標記物質（１４９ｍｇ、９４％）を淡黄色油状物として得た。

ＬＣ（方法Ｂ）：０．７０２分

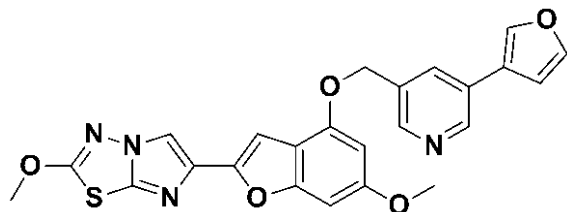
ＭＳ（ＥＳＩ） $C_{10}H_{10}NO_2$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：１７６．０７；測定値：１７６．２

¹H NMR（４００ＭＨｚ、アセトン） δ ppm ８．７３（ｄ， $J=2.0$ Ｈｚ，１Ｈ）、８．４６（ｄ， $J=2.0$ Ｈｚ，１Ｈ）、８．１１－８．１７（ｍ，１Ｈ）、７．９０－７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．６７－７．７２（ｍ，１Ｈ）、６．９７（ｄｄ， $J=2.0$ 、０．８ Ｈｚ，１Ｈ）、４．７１（ｄ， $J=6.3$ Ｈｚ，２Ｈ）、４．３８（ｔ， $J=5.7$ Ｈｚ，１Ｈ）

【０１５０】

実施例 ６５． ６－（４－（（５－（フラン－３－イル）ピリジン－３－イル）メトキシ）－６－メトキシベンゾフラン－２－イル）－２－メトキシイミダゾ〔２，１－ｂ〕〔１，３，４〕チアジアゾール

【化 ９０】



１０ｍＬの丸底フラスコにて、６－メトキシ－２－（２－メトキシイミダゾ〔２，１－ｂ〕〔１，３，４〕チアジアゾール－６－イル）ベンゾフラン－４－オール（実施例 １Ｇ、４５ｍｇ、０．１４２ミリモル）およびトリフェニルホスフィン（１００ｍｇ、０．３８１ミリモル）の混合物を高真空で１０分間乾燥した。ＴＨＦ（１．０ｍＬ）を加え、該混合物を１０分間超音波処理に付した。（５－（フラン－３－イル）ピリジン－３－イル）メタノール（実施例 ６５Ｂ、６１ｍｇ、０．３４８ミリモル）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．０８ｍＬ、０．４１１ミリモル）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中混合物を１０分で少しずつ添加し、その黄色溶液を２０分間超音波処理に付し、室温で２時間攪拌した。該混合物をＣＨ₂Ｃｌ₂に希釈し、飽和ＮａＨＣＯ₃で１回、食塩水で１回洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥して濃縮した。残渣をＲＥＤＩＳＥＰ（登録商標）Ｇｏｌｄ１２ｇカラム（ＣＨ₂Ｃｌ₂／ＥｔＯＡｃ）を用いてＩＳＣＯ上で精製した。フラクションを濃縮し、ＡＣＮで２回トリチュレートし、不純なベージュ色固体を得た。残渣を２回ともＲＥＤＩＳＥＰ（登録商標）Ｇｏｌｄ１２ｇカラム（ＣＨ₂Ｃｌ₂／ＥｔＯＡｃ）を用いてＩＳＣＯ上で精製した。フラクションを濃縮し、ＡＣＮでトリチュレートし、ＡＣＮ／水にて凍結乾燥し、標記物質（１２ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。

ＬＣ（方法Ｂ）：２．０９６分

ＭＳ（ＥＳＩ） $C_{24}H_{19}N_4O_5S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：４７５．１０７１；測定値：４７５．１２２４

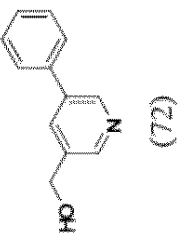
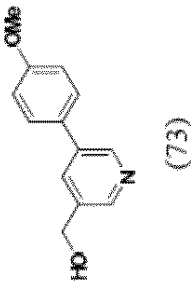
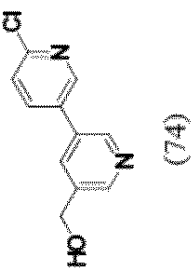
¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ d_6 ） δ ppm：８．８８（ｄ， $J=2.3$ Ｈｚ，１Ｈ）、８．６１（ｄ， $J=2.0$ Ｈｚ，１Ｈ）、８．３８（ｓ，１Ｈ）、８．３６－８．３７（ｍ，１Ｈ）、８．１６（ｔ， $J=2.2$ Ｈｚ，１Ｈ）、７．８２（ｔ， $J=1.8$ Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０（ｄｄ， $J=2.0$ 、０．８ Ｈｚ，１Ｈ）、７．０２（ｄ， $J=0.8$ Ｈｚ，１Ｈ）、６．８６（ｄｄ， $J=1.8$ 、１．０ Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０（ｄ， $J=2$

.0 Hz, 1 H)、5.32 (s, 2 H)、4.20 (s, 3 H)、3.81 (s, 3 H)

【0151】

次のベンジル型アルコールを、実施例65Aおよび65Bに記載の操作に従い、(5-ブロモピリジン-3-イル)メタノールおよび対応するボロン酸を用いて調製し、指示される実施例の化合物の調製に使用した。

【表 6 - 1】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用 される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (72)	C ₁₂ H ₁₁ NO	186.09	186.2	0.990 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 8.75 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.56 (d, J=2.3 Hz, 1H) 7.96 - 8.02 (m, 1H) 7.68 - 7.74 (m, 2H) 7.47 - 7.55 (m, 2H) 7.39 - 7.46 (m, 1H) 4.76 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.42 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (73)	C ₁₃ H ₁₄ NO ₂	216.10	216.2	1.101 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 8.71 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.92 - 7.96 (m, 1H) 7.61 - 7.68 (m, 2H) 7.04 - 7.10 (m, 2H) 4.74 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.39 (t, J=5.7 Hz, 1H) 3.86 (s, 3H)
 (74)	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	221.05	221.0	0.910 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.72 - 8.78 (m, 1H) 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.18 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H) 8.05 - 8.09 (m, 1H) 7.60 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H) 4.75 - 4.80 (m, 2H) 4.48 (t, J=5.7 Hz, 1H)

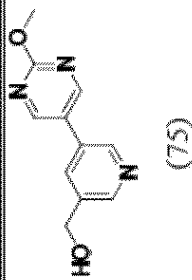
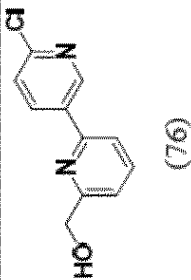
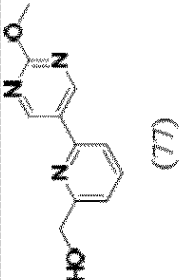
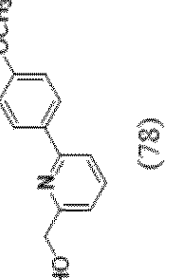
10

20

30

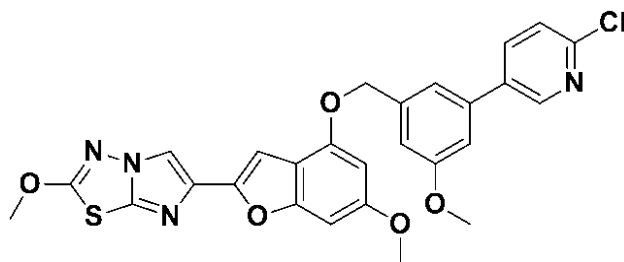
40

【表 6 - 2】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用 される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (75)	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	218.09	218.2	0.752 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 8.91 (s, H) 8.79 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.60 - 8.64 (m, 1H) 8.02 - 8.07 (m, 1H) 4.75 - 4.79 (m, 2H) 4.47 (t, J=5.9 Hz, 1H) 4.02 (s, 3H)
 (76)	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	221.05	221.0	1.455 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 9.11 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H) 8.53 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 7.87 - 7.98 (m, 2H) 7.50 - 7.61 (m, 2H) 4.78 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.53 (t, J=5.9 Hz, 1H)
 (77)	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	218.09	218.2	1.243 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 2H) 7.91 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.82 - 7.87 (m, 1H) 7.48 - 7.54 (m, 1H) 4.77 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.52 (t, J=5.7 Hz, 1H) 4.02 (s, 3H)
 (78)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216.10	216.2	1.214 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆) δ ppm 8.06 - 8.12 (m, 2H) 7.81 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.69 - 7.76 (m, 1H) 7.33 - 7.40 (m, 1H) 6.99 - 7.06 (m, 2 H) 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H) 4.46 (t, J=5.5 Hz, 1H) 3.86 (s, 3H)

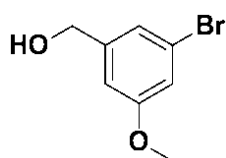
実施例 66

6-(4-((3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-メトキシベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール
【化91】



10

66A. (3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタノール
【化92】



ホウ素メチルスルフィド複合体(1.4mL、14.00ミリモル)を、窒素下、室温で3-ブロモ-5-メトキシ安息香酸(0.866g、3.75ミリモル)のTHF(20mL、244ミリモル)中溶液に滴下した。得られた混合物を65℃で5時間攪拌した。0℃で、水を滴下して加え、反応混合物を減圧中で濃縮した。残渣をAcOEtにて希釈し、1N NaOH、1N HCl、飽和NaHCO₃および食塩水で続けて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold24gカラム(Hex/EtOAc)を用いてISCO上で精製した。標記物質(0.746g、92%)を、フラクションの濃縮後に、白色固体として得た。

20

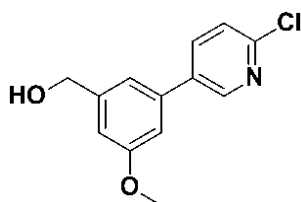
LC(方法B): 1.749分

¹H NMR(400MHz、アセトン) δ ppm 7.11(dq, J=2.1, 0.9Hz, 1H)、6.97(t, J=2.2Hz, 1H)、6.93(dq, J=2.3, 1.1Hz, 1H)、4.57-4.63(m, 2H)、4.33(t, J=5.9Hz, 1H)、3.81(s, 3H)

30

【0153】

66B. (3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-メトキシフェニル)メタノール
【化93】



40

4mLのバイアルにて、酢酸パラジウム(II)(0.0051g、0.023ミリモル)、トリフェニルホスフィン(0.012g、0.046ミリモル)、2M炭酸ナトリウム(0.62mL、1.240ミリモル)および水(0.3mL、16.65ミリモル)を、窒素下、(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタノール(実施例66A、0.191g、0.880ミリモル)および6-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.151g、0.960ミリモル)の1-プロパノール(1.5mL、19.97ミリモル)中混合物に続けて加えた。該混合物を85℃で30分間攪拌し、水でクエンチした。生成物をAcOEtで3回抽出し、有機層を合わせ、飽和NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、

50

無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を40 g SILICYCLE（登録商標）カラム（Hex/EtOAc）を用いてISCO上で精製し、所望の化合物（0.055 g、25%）を無色油状物として得た。

LC（方法B）：1.797分

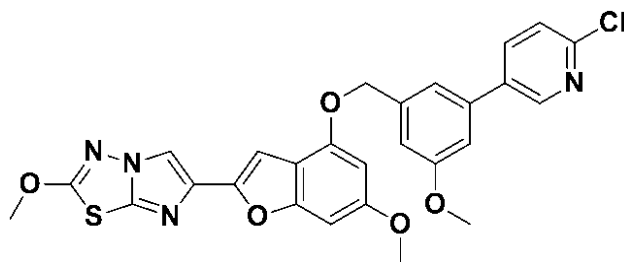
MS（ESI） $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：250.06；測定値：250.0

^1H NMR（400 MHz、アセトン） δ ppm 8.68（dd, $J=2.7, 0.8$ Hz, 1H）、8.10（dd, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1H）、7.53（dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H）、7.24–7.28（m, 1H）、7.13（t, $J=2.0$ Hz, 1H）、7.04（dd, $J=2.2, 1.0$ Hz, 1H）、4.70（d, $J=5.9$ Hz, 2H）、4.29（t, $J=5.9$ Hz, 1H）、3.88（s, 3H）

【0154】

実施例66. 6-（4-（（3-（6-クロロピリジン-3-イル）-5-メトキシベンジル）オキシ）-6-メトキシベンゾフラン-2-イル）-2-メトキシイミダゾ〔2, 1-b〕〔1, 3, 4〕チアジアゾール

【化94】



20 mL バイアルにて、6-メトキシ-2-（2-メトキシイミダゾ〔2, 1-b〕〔1, 3, 4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾフラン-4-オール（実施例1G、0.044 g、0.139ミリモル）および（3-（6-クロロピリジン-3-イル）-5-メトキシフェニル）メタノール（実施例66A、0.055 g、0.220ミリモル）の混合物を高真空中で5分間乾燥した。トリ-n-ブチルホスフィン（0.085 mL、0.345ミリモル）およびTHF（3 mL）を加え、該混合物を窒素下で10分間超音波処理に付した。1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（0.088 g、0.349ミリモル）のTHF（1.5 mL）中溶液を10分間にわたって滴下して加え、その不均一な混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 にて希釈し、飽和 NaHCO_3 で1回、食塩水で1回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP（登録商標）Gold 24 gカラム（ CH_2Cl_2 /EtOAc）を用いてISCO上で精製した。フラクションを合わせ、濃縮して残渣を得、それを再びREDISEP（登録商標）Gold 24 gカラム（ CH_2Cl_2 /EtOAc）を用いてISCO上で精製した。所望の生成物（0.056 g、74%）を、フラクションを濃縮し、CAN/水にて凍結乾燥した後に、灰白色固体として得た。

LC（方法B）：2.518分

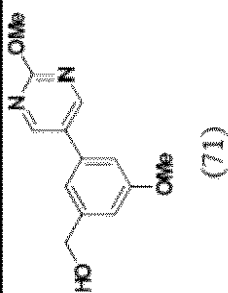
MS（ESI） $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：549.0994；測定値：549.1006

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 8.74–8.79（m, 1H）、8.38（s, 1H）、8.20（dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H）、7.62（d, $J=7.8$ Hz, 1H）、7.45（t, $J=1.4$ Hz, 1H）、7.27（t, $J=2.0$ Hz, 1H）、7.13–7.18（m, 1H）、6.99–7.03（m, 1H）、6.81–6.86（m, 1H）、6.56（d, $J=1.6$ Hz, 1H）、5.29（s, 2H）、4.20（s, 3H）、3.86（s, 3H）、3.80（s, 3H）

【0155】

次のベンジル型アルコールを、実施例66Aおよび66Bに記載の操作に従い、（3-ブロモ-5-メトキシフェニル）メタノールおよび対応するボロン酸を用いて調製し、実

施例 7 1 の化合物の調製に使用した。
【表 7】

構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (71)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	247.11	247.2	1.637 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (s, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.11 (t, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H) 7.00 - 7.05 (m, 1H) 4.69 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H) 4.28 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H) 4.00 (s, 3 H) 3.88 (s, 3H)

10

20

30

40

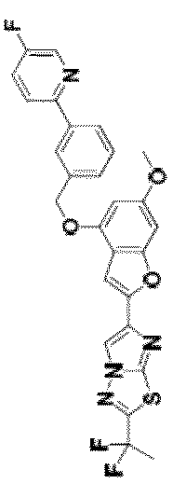
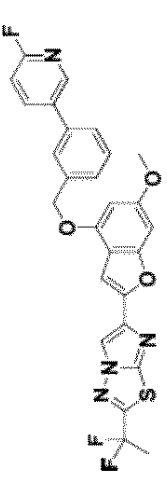
50

【0156】

実施例67～80

さらに次の実施例を上記される方法を用いて調製し、単離し、特徴付けた。

【表 8 - 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
67		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	537.1203	2.478 / B	537.1111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.72 (s, 1H) 8.68 (d, J=2.7 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.09 (dd, J=8.8, 3.7 Hz, 1H) 8.03 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) 7.85 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1H) 7.47 - 7.65 (m, 2H) 7.14 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.59 (s, 1H) 5.36 (s, 2H) 3.81 (s, 3H) 2.24 (t, J=19.2 Hz, 3H)
68		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	537.1203	2.465 / B	537.1065	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.71 (s, 1H) 8.58 (d, J=2.7 Hz, 1H) 8.32 (td, J=8.2, 2.7 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.71 (dt, J=7.0, 2.0 Hz, 1H) 7.47 - 7.65 (m, 2H) 7.31 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 6.87 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.59 (d, J=1.6 Hz, 1H) 5.34 (s, 2H) 3.81 (s, 3H) 2.23 (t, J=19.4 Hz, 3 H)

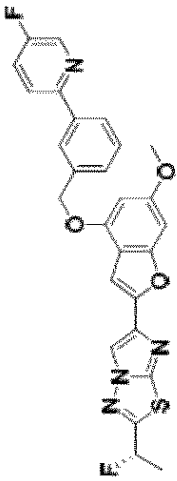
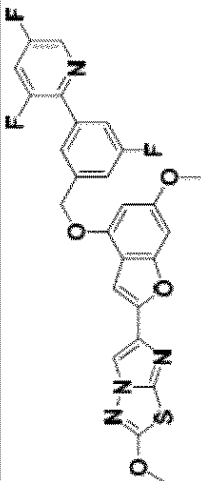
10

20

30

40

【表 8 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
69		C ₂₇ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₃ S	519.1297	2.430 / B	519.1308	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67 (d, J=3.1 Hz, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.08 (dd, J=8.8, 4.5 Hz, 1H) 8.02 (d, J=7.4 Hz, 1H) 7.85 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1H) 7.51 - 7.63 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 6.80 - 6.90 (m, 1H) 6.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 6.17 (dq, J=46.7, 6.5 Hz, 1H) 5.35 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) 1.79 (dd, J=24.6, 6.3 Hz, 3H)
70		C ₂₆ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S	539.0995	2.481 / B	539.1022	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.13 (ddd, J=11.3, 9.0, 2.3 Hz, 1H) 7.87 - 7.91 (m, 1H) 7.61 - 7.68 (m, 1H) 7.46 - 7.53 (m, 1H) 7.02 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.85 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)

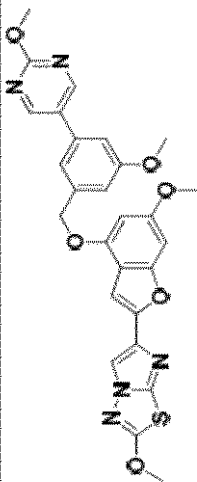
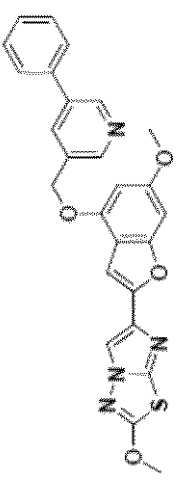
10

20

30

40

【表 8 - 3】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
71		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	546.1442	2.439 / B	546.1461	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.97 (s, 2H) 8.38 (s, 1H) 7.42 - 7.47 (m, 1H) 7.27 (t, J=2.0 Hz, 1H) 7.10 - 7.15 (m, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.84 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.28 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
72		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485.1278	2.205 / B	485.1312	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.89 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.73 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.21 (t, J=2.2 Hz, 1H) 7.74 - 7.80 (m, 2H) 7.49 - 7.57 (m, 2H) 7.40 - 7.49 (m, 1H) 7.02 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.86 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 8 - 4】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
73		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515.1384	2.185 / B	515.1422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.66 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.15 (t, J=2.2 Hz, 1H) 7.67 - 7.75 (m, 2H) 7.04 - 7.11 (m, 2H) 7.01 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.85 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)
74		C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S	520.0841	2.212 / B	520.0884	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.96 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.83 - 8.87 (m, 1H) 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.33 (t, J=2.2 Hz, 1H) 8.29 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 7.65 - 7.71 (m, 1H) 7.04 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.86 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)

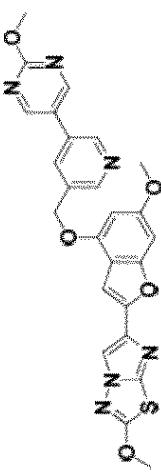
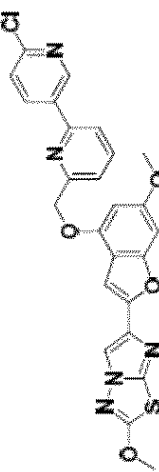
10

20

30

40

【表 8 - 5】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
75		C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	517.1289	2.132 / B	517.1333	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.05 (s, 2H) 8.95 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.77 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.32 (t, J=2.2 Hz, 1H) 7.05 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.86 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.36 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 3.81 (s, 3H)
76		C ₂₃ H ₁₉ ClN ₅ O ₄ S	520.0841	2.439 / B	520.0871	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.10 - 9.16 (m, 1H) 8.54 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H) 8.39 (s, 1H) 7.97 - 8.10 (m, 2H) 7.63 - 7.71 (m, 2H) 7.07 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.85 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.42 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)

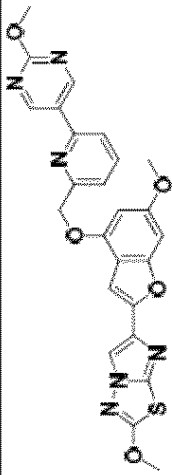
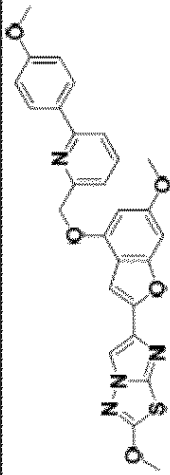
10

20

30

40

【表 8 - 6】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
77		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	517.1289	2.383 / B	517.1389	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 (s, 2H) 8.39 (s, 1H) 7.94 - 8.05 (m, 2H) 7.62 (dd, J=5.7, 2.9 Hz, 1H) 7.07 (d, J=0.8 Hz, 1H) 6.85 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.41 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 3.79 (s, 3H)
78		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515.1384	2.413 / B	515.1427	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.39 (s, 1H) 8.04 - 8.12 (m, 2H) 7.82 - 7.94 (m, 2H) 7.49 (dd, J=7.2, 1.4 Hz, 1H) 7.02 - 7.09 (m, 3H) 6.84 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H) 4.21 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.78 (s, 3H)

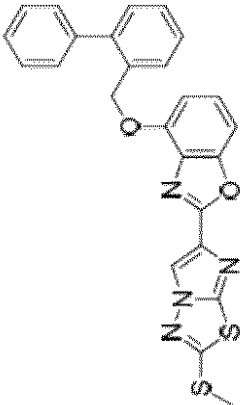
10

20

30

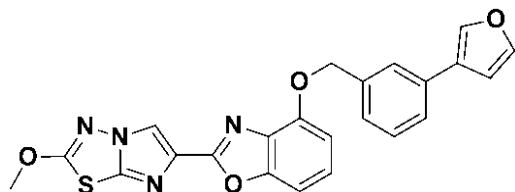
40

【表 8－7】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
80		C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	471.0944	2.453 / A	471.0954	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 7.69 (dd, J ₁ = 1.8 Hz, J ₂ = 7.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.39 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.81 (s, 3H)

実施例 8 1

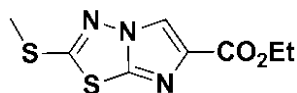
4-((3-(フラン-3-イル)ベンジル)オキシ)-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール
【化95】



10

81A. エチル 2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボキシレート

【化96】



2-アミノ-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール (25 g、0.17 モル)、エチル 3-ブロモピルベート (23.7 mL、0.189 モル) およびエタノール (125 mL) の混合物を 350 mL の密封可能な容器中 150 °C (油浴温度) で 20 分間加熱した。冷却した混合物を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル-飽和 NaHCO₃ に分配した。有機相を洗浄 (食塩水) し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過して濃縮乾固した。残渣を最少量のジクロロメタンに溶かし、得られたスラリーを濾過し、濾過ケーキを少量のジクロロメタンで洗浄した。固体を減圧中で乾燥し、アミノ-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール (3.72 g、15%) を回収して得た。濾液を濃縮乾固し、残渣を最少量の熱エタノールから結晶化し、標記化合物をベージュ色結晶固体 (10.8 g、0.044 モル、26%) として得た。

20

LC (方法 E) : 1.267 分

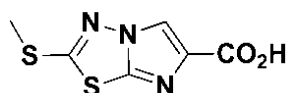
¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (s, 1H)、4.27 (q, J=7.2 Hz、2H)、2.78 (s, 3H)、1.28 (t, J=7.2 Hz、3H)

30

【0158】

81B. 2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボン酸

【化97】



エチル 2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボキシレート (実施例 81A、0.106 g、0.434 ミリモル) の THF (4 mL) 中攪拌溶液に、NaOTMS (0.608 mL、0.608 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、AcOH で pH=3 の酸性にした。反応混合物を濃縮乾固し、H₂O でトリチュレートした (1 分間超音波処理に付した)。得られた明黄色沈殿物を濾過し、Et₂O で洗浄し、標記物質 (58 mg、0.27 ミリモル、62%) を得た。

40

LC (方法 E) : 0.912 分 ;

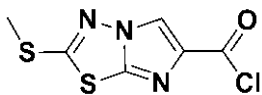
LCMS : C₆H₅N₃O₂S₂ として : 計算値 : 214.98 ; 測定値 : 215.99 (M+1)⁺

¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.69 (b.s、1H)、8.66 (s、1H)、2.79 (s、3H)

【0159】

50

81C. 2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボニルクロリド
【化98】



2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボン酸(実施例81B、15g、0.070モル)のDCM(350mL)中攪拌懸濁液に、シュウ酸クロリド(29.5mL、0.348モル)を、つづいてDMF(1滴)を加えた。気体の発生が観察され、その反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌した。次に懸濁液を濃縮乾固し、明黄色固体を得、定量的収率であると仮定してそれをそのまま使用した。

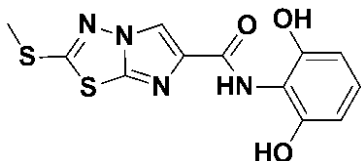
LC(方法D): 1.686分;

¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.68(s, 1H)、2.78(s, 3H)

【0160】

81D. N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボキサミド

【化99】



2-アミノ-1,3-ベンゼンジオール(4.28g、34.2ミリモル)および2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボニルクロリド(実施例81C、8g、34.2ミリモル)のDMF(160mL)中攪拌懸濁液に、トリエチルアミン(9.53mL、68.4ミリモル)を0℃で添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を終夜攪拌し続けた。次に反応混合物を濃縮乾固し、メタノールでトリチュレートし、標記物質(4.61g、14.3ミリモル、42%)を得た。

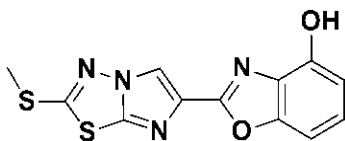
LC(方法D): 1.949分

¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.89(s, 1H)、8.91(s, 1H)、8.75(s, 1H)、8.57(s, 1H)、7.14(d, J=8.2Hz, 1H)、6.83(d, J=7.9Hz, 1H)、6.77(d, J=8.2Hz, 1H)、2.75(s, 3H)

【0161】

81E. 2-(2-(2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール

【化100】



N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-2-(メチルチオ)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-カルボキサミド(実施例81D、3x1.5g、13.95ミリモル)を、TFA(5mL)および酢酸(5mL)の入っているマイクロ波用バイアルに入れた。反応物を200℃で10分間加熱した。3種の反応混合物をすべて合わせ、濃縮してほとんど乾固状態とした。残渣をメタノールでトリチュレートし、固体を濾過した。次に該固体を熱DMFに溶かし、不溶性物質を濾過した。濾液を濃縮乾固し、水および飽和炭酸水素ナトリウムでトリチュレートした。得られた固体を濾過し、減圧

下で乾燥し、標記物質を灰白色固体（1.28 g、4.19ミリモル、30%）として得た。

LC（方法D）：1.937

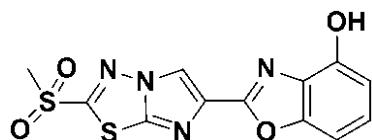
MS（ESI） $C_{12}H_9N_4O_2S_2$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：305.01；測定値：305.04

^1H NMR（600MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 10.39（s，1H）、9.95（s，1H）、7.20–7.14（m，2H）、6.76（dd， $J_1=0.6$ Hz、 $J_2=7.8$ Hz、1H）、2.81（s，3H）

【0162】

81F. 2-（2-（メチルスルホニル）イミダゾ〔2，1-b〕〔1，3，4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール 10

【化101】

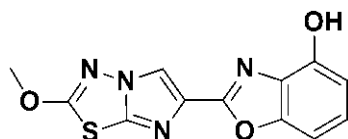


2-（2-（メチルチオ）イミダゾ〔2，1-b〕〔1，3，4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール（実施例81E、610mg、2.004ミリモル）のTFA（10mL、130ミリモル）中攪拌溶液に、トリフルオロ過酢酸（1.002mL、4.01ミリモル）を加えた。得られた褐色溶液を室温で3時間攪拌し、次に冷凍庫で終夜（約16時間）貯蔵した。トリフルオロ過酢酸（0.5mL）を再び加え、混合物を2時間攪拌し続け、次に濃縮乾固した。混合物をMeOHでトリチュレートし、濾過し、標記物質を褐色がかった固体（600mg、1.784ミリモル、収率89%）として得、それを次反応にそのまま使用した。 20

【0163】

81G. 2-（2-メトキシイミダゾ〔2，1-b〕〔1，3，4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール

【化102】



2-（2-（メチルスルホニル）イミダゾ〔2，1-b〕〔1，3，4〕チアジアゾール-6-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール（実施例81F、600mg、1.784ミリモル）のメタノール（10mL、247ミリモル）中攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド（385mg、1.784ミリモル）を添加した。得られた褐色溶液を室温で1時間攪拌し、その後でHPLCによって反応は完了していないと判断された。ナトリウムメトキシド（385mg、1.784ミリモル）を再び加え、該反応をさらに1時間攪拌した。次に該反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、不溶性物質を濾過した。その不溶性物質をDCMに懸濁し、シリカゲルに吸着させた。残渣をREDISEP（登録商標）Gold24gカラム（CH₂Cl₂/EtOAc）を用いてISCO上で精製し、目的生成物を明桃色固体（136mg、0.472ミリモル、収率26.4%）として得た。次に該カラムにDCM中10%MeOH：NH₄OH（9：1）を流し、さらなる化合物をカラムより放出することを強いた。それらのフラクションを濃縮し、目的生成物を黄褐色固体（85mg、0.295ミリモル、16.53%収率）として得た。 40

LC（方法B）：1.816

MS（ESI） $C_{12}H_9N_4O_3S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：289.039；測定値：289.0384

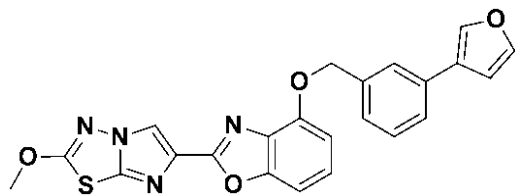
^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 10.36（s，1H）、8.85（s，1H）、7.19–7.13（m，2H）、6.76（m，1H）、4.2 50

3 (s, 3H)

【0164】

実施例 81. 4-((3-(フラン-3-イル)ベンジル)オキシ)-2-(2-メトキシイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化103】



10

2-(2-メトキシイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-オール (実施例 81G、44mg、0.153ミリモル)、(3-(フラン-3-イル)フェニル)メタノール (80mg、0.458ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (120mg、0.458ミリモル) 含有のフレイム乾燥した10mLの丸底フラスコを減圧下で30分間乾燥し、次にN₂雰囲気下でTHF (4mL)を充填した。次に、その攪拌混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.089mL、0.458ミリモル)のTHF (1mL)中溶液を30分間にわたって充填した。不均一な反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌し、該混合物はその後約10分

20

LC (方法B) : 2.322

30

MS (ESI) C₂₃H₁₇N₄O₄Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 445.0965; 測定値: 445.0968

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (s, 1H)、8.22 (t, J=1.4Hz, 1H)、7.79 (br s, 1H)、7.75 (t, J=1.8Hz, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.46-7.41 (m, 2H)、7.35-7.30 (m, 2H)、7.07 (dd, J=2.2、6.8Hz, 1H)、6.99 (dd, J=0.8、2.0Hz, 1H)、5.38 (s, 2H)、4.22 (s, 3H)

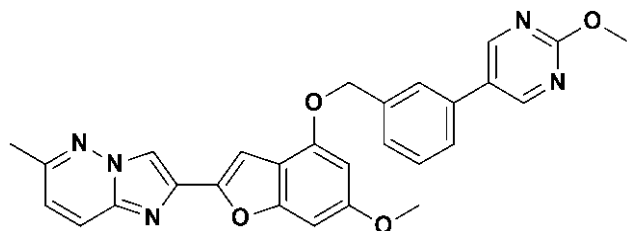
【0165】

実施例 82

2-(6-メトキシ-4-((3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン

40

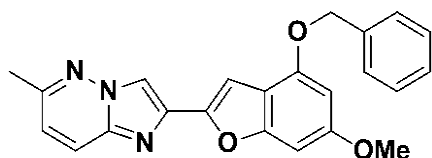
【化104】



82A: 2-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-6-

50

メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン
【化105】



6-メチルピリダジン-3-アミン (1.52 g、13.93ミリモル)、1-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-プロモエタノン (実施例1D、5.00 g、13.33ミリモル) および2-プロパノール (110 mL) の混合物を150 mLの圧力フラスコ中で65℃で加熱した。混合物は30分間加熱した後にはほぼ均一であり、40分後に再び沈殿物が現れた。該混合物は合計で48時間加熱した。冷却した反応混合物をジクロロメタン (600 mL) で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸発に付して、橙褐色固体を得、それをシリカゲルのクロマトグラフィー (4 x 9 cm、0-5% 酢酸エチル-DCM溶出) に付して生成物 (3.64 g) を橙褐色固体として得た。該固体を酢酸エチル (30 mL、いくらか可溶性) と共に沸騰させ、室温で2時間放置した。結晶を濾過により集め、減圧中で終夜乾燥し、標記物質 (3.440 g、67%) を淡黄色-褐色針状晶として得た。

LC (方法A) : 2.279分

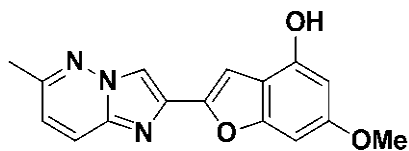
HRMS (ESI) $C_{23}H_{20}N_3O_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 386.1505、測定値: 386.1532。

^1H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ ppm 2.59 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、5.21 (s, 2H)、6.43 (d, J=1.96 Hz, 1H)、6.75 (br d, 1H)、6.94 (d, J=9.39 Hz, 1H)、7.31-7.38 (m, 2H)、7.38-7.45 (m, 2H)、7.50 (br d, J=7.43 Hz, 2H)、7.82 (d, J=9.39 Hz, 1H)、8.19 (s, 1H)

【0166】

82B: 6-メトキシ-2-(6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) ベンゾフラン-4-オール

【化106】



2-(4-(ベンジルオキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (1.00 g、2.59ミリモル) のジクロロメタン (420 mL) およびメタノール (150 mL) の混合物中溶液を、1 Lのフラスコ中、10%パラジウム炭素 (0.30 g) を用いて、水素 (1 atm) 下で6時間水素添加に付した。次に該反応混合物を減圧下に2分間維持し、最後に窒素をフラッシュした。触媒を濾過し、温ジクロロメタン-メタノール (8:2、100 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。黄色残渣を1, 2-ジクロロエタン (30 mL) と共に沸騰させ、室温で18時間放置した。固体を濾過し (NMRによればメタノールを含有する)、減圧中、120℃で12時間乾燥し、標記物質 (0.760 g、99%) を黄色固体として得た。

LC (方法A) : 1.844分

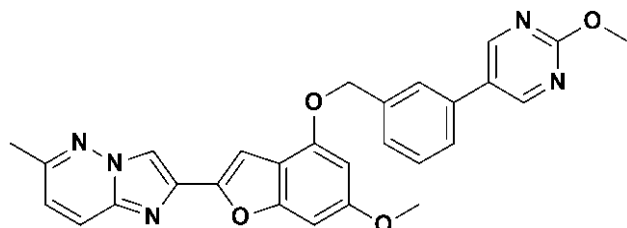
^1H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) : δ ppm 2.54 (s, 3H)、3.77 (s, 3H)、6.28 (d, J=1.96 Hz, 1H)、6.70 (dd, J=1.96、1.17 Hz, 1H)、7.20 (d, J=9.39 Hz, 1H)、7.24 (d, J=0.78 Hz, 1H)、8.03 (d, J=9.78 Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、

10.10 (brs, 1H)

【0167】

実施例 82：2-(6-メトキシ-4-((3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化107】



10

10 mL の丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-(6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾフラン-4-オール(0.050 g、0.169ミリモル)、(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)メタノール(0.099 g、0.458ミリモル)およびトリフェニルホスフィン(0.120 g、0.458ミリモル)の混合物を高真空下で10分間乾燥した。次に乾燥THF(1.5 mL)を加え、該混合物を15分間超音波処理に付した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.090 mL、0.463ミリモル)/THF(1 mL)を15分間にわたって滴下して加え、次に黄色溶液を30分間超音波処理に付し、最後に室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和水性NaHCO₃および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。得られた残渣を12 g SILICYCLE(登録商標)カラム(CH₂Cl₂-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、標記化合物(0.040 g、48%)を淡黄色固体として得、アセトニトリルでトリチュレートし、アセトニトリル-水より凍結乾燥した。

20

LC(方法B): 2.319分

HRMS(ESI): C₂₈H₂₄N₅O₄として、[M+H]⁺ m/z 計算値: 494.1828、測定値: 494.1860

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 8.94-8.99(m, 2H)、8.55(s, 1H)、8.01(d, J=9.4 Hz, 1H)、7.90(s, 1H)、7.69-7.75(m, 1H)、7.52-7.61(m, 2H)、7.30(s, 1H)、7.19(d, J=9.4 Hz, 1H)、6.87-6.90(m, 1H)、6.57-6.63(m, 1H)、5.34(s, 2H)、3.97(s, 3H)、3.82(s, 3H)、2.53(s, 3H)

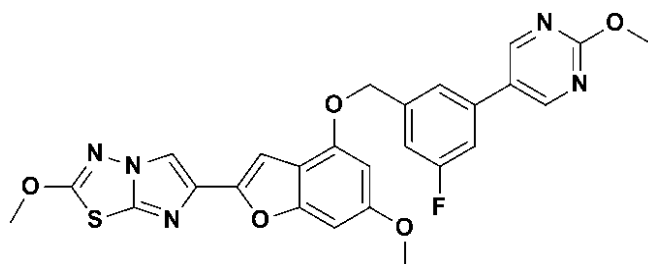
30

【0168】

実施例 83

6-(4-((3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[1,3,4]チアジアゾール

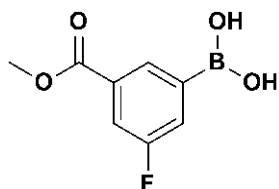
【化108】



40

83A: (3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸

【化109】



還流冷却器を備え、3-カルボキシ-5-フルオロフェニルボロン酸(0.53 g、2.88ミリモル)／メタノール(16 mL)を充填した50 mLの丸底フラスコに、6 M 硫酸水溶液(0.33 mL、1.98ミリモル)を添加し、混合物を終夜加熱還流した。冷却混合物を水で希釈し、該生成物をジエチルエーテル(x3)で抽出した。有機抽出物を

10

LC(方法B): 1.596分

LCMS(APCI): $C_8H_7BF_4O_4$ として、 $[M-H]^-$ m/z 計算値: 197.043、測定値: 197.2

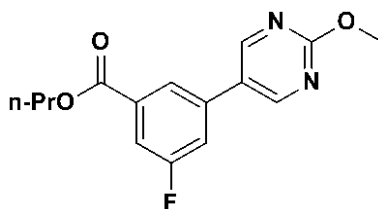
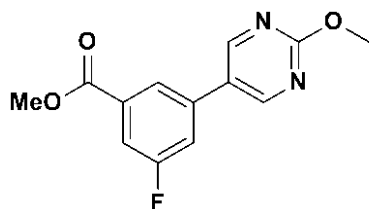
^1H NMR(400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 8.34(s, 1H)、7.80(ddd, J=9.2、2.7、1.0 Hz, 1H)、7.72(ddd, J=9.4、2.7、1.6 Hz, 1H)、7.56(s, 2H)、3.91(s, 3H)

【0169】

83B: メチルおよびn-プロピル 3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾエート

20

【化110】



20 mLのバイアルにて、酢酸パラジウム(II)(0.0084 g、0.037ミリモル)、トリフェニルホスフィン(0.018 g、0.068ミリモル)、2 M 水性炭酸ナトリウム(0.90 mL、1.80ミリモル)および水(0.6 mL、33.3ミリモル)を、窒素下、5-ブロモ-2-メトキシピリミジン(0.246 g、1.302ミリモル)および(3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(0.278 g、1.404ミリモル)の1-プロパノール(2.8 mL)中混合物に続けて添加した。該混合物を95℃で1時間攪拌し、室温で終夜保持した。ついで、該混合物を水でクエンチし、生成物をEtOAc(x3)で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標) GOLD40 gカラム(ヘキサナー-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、メチル 3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾエート(0.236 g、69%)を白色固体として得た。

30

LC(方法B): 1.856分

40

LCMS(APCI): $C_{13}H_{12}FN_2O_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 263.083、測定値: 263.1

^1H NMR(400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 8.96(s, 2H)、8.13(t, J=1.4 Hz, 1H)、7.82(ddd, J=9.6、2.5、1.8 Hz, 1H)、7.73(ddd, J=9.0、2.5、1.4 Hz, 1H)、4.03(s, 3H)、3.94(s, 3H)

さらに溶出して、n-プロピル 3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾエート(0.026 g、6.9%)を白色固体として得た。

LC(方法B): 2.119分

LCMS(APCI): $C_{15}H_{16}FN_2O_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値

50

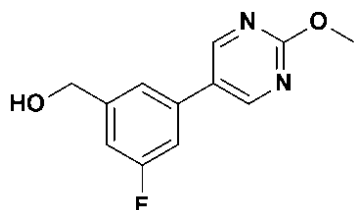
: 291.114、測定値: 291.2

^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 8.96 (s, 2H)、8.14 (t, $J=1.6$ Hz, 1H)、7.81 (ddd, $J=9.6$ 、2.6、1.6 Hz, 1H)、7.75 (ddd, $J=9.0$ 、2.6、1.4 Hz, 1H)、4.32 (t, $J=6.5$ Hz, 2H)、4.02 (s, 3H)、1.82 (六重項, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

【0170】

83C: (3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)メタノール

【化111】



窒素下にある25 mLの丸底フラスコにて、水素化アルミニウムリチウム(0.075 g、1.976ミリモル)を、メチル 3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾエート(0.235 g、0.896ミリモル)およびプロピル 3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾエート(0.025 g、0.086ミリモル)の、0℃での乾燥THF(10 mL)中溶液に、10分間にわたって少しずつ添加した。該混合物を室温で5時間攪拌し、次に水(0.08 mL)を、つづいて15%水性NaOH(0.08 mL)を、最後に水(0.24 mL)を添加して該混合物をクエンチした。その混合物を室温で30分間攪拌し、ついで無水 Na_2SO_4 を加え、攪拌を室温で30分間続けた。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を40 g SILICYCLE(登録商標)カラム(ヘキサン-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、標記物質(0.048 g、21%)を白色固体として得た。

LC(方法B): 1.557分

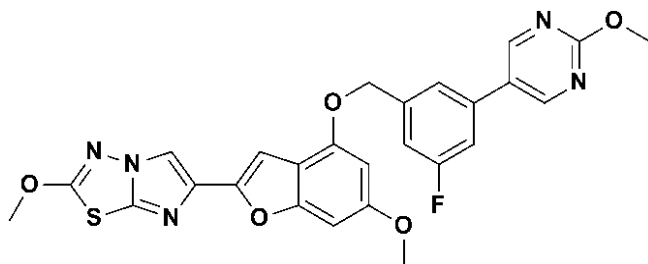
LCMS(APCI): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値: 235.088、測定値: 235.2

^1H NMR(400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 8.88 (s, 2H)、7.49–7.53 (m, 1H)、7.34–7.41 (m, 1H)、7.17–7.25 (m, 1H)、4.74 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)、4.45 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)

【0171】

実施例83: 6-(4-((3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化112】



20 mLのバイアルにて、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例1G、0.040 g、0.126ミリモル)および(3-フルオロ-5-(2-メトキシピリミジン

10

20

30

40

50

ー5-イル)フェニル)メタノール(0.048g、0.205ミリモル)の混合物を高真空下で5分間乾燥した。窒素雰囲気下、トリ-n-ブチルホスフィン(0.080mL、0.324ミリモル)およびTHF(2mL)を加え、該混合物を10分間超音波処理に付した。次に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.081g、0.321ミリモル)のTHF(1mL)中溶液を10分で滴下して加え、該混合物を30分間超音波処理に付し、ついで室温で1時間攪拌した。得られた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold12gカラム(CH₂Cl₂-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、アセトニトリルでのトリチュレーション、およびアセトニトリル/水から凍結乾燥に付した後に標記化合物(0.048g、71%)を白色固体として得た。

10

LC(方法B):2.394分

HRMS(ESI):C₂₆H₂₁FN₅O₅Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値:534.1247、測定値:534.1259

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ ppm 9.01(s, 2H)、8.38(s, 1H)、7.76(t, J=1.6Hz, 1H)、7.61-7.68(m, 1H)、7.37-7.43(m, 1H)、7.06(d, J=0.8Hz, 1H)、6.85(dd, J=1.6、0.8Hz, 1H)、6.56(d, J=2.0Hz, 1H)、5.33(s, 2H)、4.20(s, 3H)、3.98(s, 3H)、3.80(s, 3H)

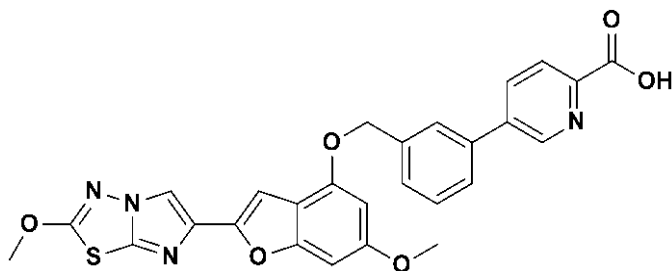
【0172】

20

実施例84

5-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピコリン酸

【化113】



30

10mLの丸底フラスコにて、tert-ブチル 5-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピコリネート(実施例60、0.023g、0.039ミリモル)をジクロロメタン(0.5mL)およびトリフルオロ酢酸(0.5mL)中、室温で5時間攪拌した。次にトルエンを加え、混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル-水からの凍結乾燥に付した後、この操作で標記化合物(TFA塩、0.025g、91%)を白色固体として得た。

40

LC(方法B):2.313分

LCMS(APCI):C₂₇H₂₁N₄O₆Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値:529.118、測定値:529.2

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ ppm 9.05(dd, J=2.3、0.8Hz, 1H)、8.38(s, 1H)、8.30(dd, J=7.8、2.3Hz, 1H)、8.14(dd, J=8.2、0.8Hz, 1H)、7.96(t, J=1.8Hz, 1H)、7.80(dt, J=7.3、1.6Hz, 1H)、7.56-7.67(m, 2H)、7.02(d, J=0.8Hz, 1H)、6.84(dd, J=2.0、0.8Hz, 1H)、6.58(d, J=2.0Hz, 1H)、5.35(s, 2H)、4.20(s, 3H)、3.80(s, 3H)

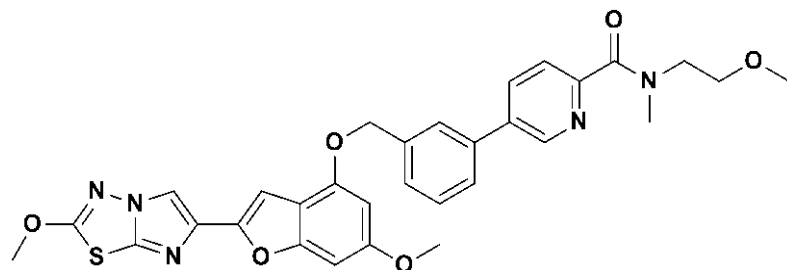
50

【0173】

実施例85

5-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルピコリンアミド

【化114】



10

10 mLの丸底フラスコにて、窒素下、DIEA (0.025 mL、0.143ミリモル) を、5-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピコリン酸・TFA塩 (0.025 g、0.039ミリモル) および2-メトキシ-N-メチルエタナミン (0.005 mL、0.047ミリモル) のDMF (0.5 mL) 中攪拌溶液に加え、該溶液を室温で5分間攪拌した。次に、HATU (0.016 g、0.042ミリモル) を加え、反応物を室温で45分間攪拌した。ついで、2、3滴の酢酸で反応混合物をクエンチし、試料をDMSOで希釈し、該溶液を分取用HPLC (方法X: ZORBAX (登録商標) SB-C18カラム 21.2 x 100 mm、MeOH-水-0.1% TFAで溶出、勾配: 3分間を定組成の50%で行い、ついで8分間にわたって勾配でMeOHを100%とする) を用いて精製した。生成物含有のフラクションを蒸発させ、残渣をアセトニトリル-水から凍結乾燥した後に、標記化合物 (0.014 g、60%) を黄色がかった固体として得た。

20

LC (方法B): 2.347分

HRMS (ESI): $C_{31}H_{30}N_5O_6S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 600.1917、測定値: 600.1948

30

^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 8.91 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H)、8.21 (dt, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.97 (t, $J=1.8$ Hz, 1H)、7.73-7.78 (m, 1H)、7.64-7.73 (m, 2H)、7.57-7.63 (m, 1H)、7.06 (s, 1H)、6.77 (dd, $J=2.0, 0.8$ Hz, 1H)、6.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、5.39 (s, 2H)、4.26 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.54-3.74 (m, 4H)、3.09-3.37 (m, 6H)

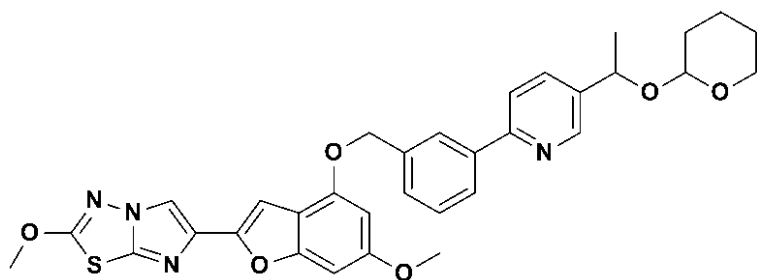
【0174】

実施例86

2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(5-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

40

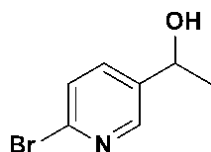
【化 1 1 5】



8 6 A. 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノール

10

【化 1 1 6】



50 mL の丸底フラスコにて、窒素下、水素化ホウ素ナトリウム (0.390 g、10.31 ミリモル) を、5-アセチル-2-ブロモピリジン (0.515 g、2.57 ミリモル) の 2-プロパノール (10 mL) および水 (4 mL) 中溶液に、5 分で少しずつ添加し、その混合物を室温で 30 分間攪拌した。次に混合物を減圧中で濃縮し、水をその濃縮物に加えた。混合物を酢酸エチル (x 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。得られた残渣を 25 g SILICYCLE (登録商標) カラム (ヘキサン-EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、標記物質 (0.470 g、90%) を無色油状物として得た。

20

LC (方法 B) : 1.233 分

LCMS (APCI) : $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrNO}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 201.986、測定値 : 202.0

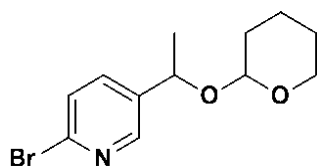
^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) : δ ppm 8.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.71–7.77 (m, 1H)、7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.92 (q, $J=6.7$ Hz, 1H)、1.43 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

【0 1 7 5】

30

8 6 B. 2-ブロモ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン

【化 1 1 7】



20 mL のバイアルにて、窒素下、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.007 g、0.037 ミリモル) を、1-(6-ブロモピリジン-3-イル)エタノール (0.259 g、1.282 ミリモル) および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.58 mL、6.36 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。ついで、該混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、飽和水性 NaHCO_3 で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。得られた残渣を REDISEP (登録商標) Gold 24 g カラム (ヘキサン-EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、ジアステレオマーの混合物である標記物質 (0.355 g、97%) を無色油状物として得た。

40

LC (方法 B) : 2.014 分

LCMS (APCI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 286.044、測定値 : 286.0

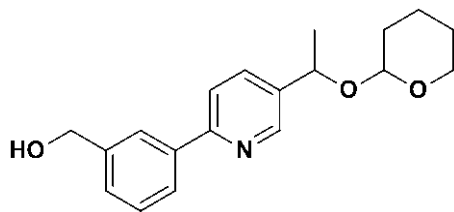
50

^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) : δ ppm 8.41–7.55 (3H)、4.93–3.31 (4H)、1.85–1.48 (6H)、1.46–1.42 (3H)

【0176】

86C. (3-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-イル)フェニル)メタノール

【化118】



10

20 mLのバイアルにて、酢酸パラジウム (II) (0.007 g、0.030ミリモル)、トリフェニルホスフィン (0.016 g、0.059ミリモル)、水性炭酸ナトリウム (2M、0.86 mL、1.72ミリモル) および水 (0.4 mL、22.2ミリモル) を、窒素下、2-ブロモ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン (0.353 g、1.234ミリモル) および (3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-ボロン酸 (0.207 g、1.362ミリモル) の1-プロパノール (2.1 mL) 中混合物に続けて添加した。混合物を95℃で1時間攪拌し、ついでその冷却した混合物を水でクエンチし、生成物をEtOAc (x3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP (登録商標) GOLD40 gカラム (ヘキサン-EtOAcで溶出) を用いてISCO上で精製し、標記物質 (0.288 g、75%) をジアステレオマーの混合物である無色油状物として得た。

20

LC (方法B) : 1.603分、1.673分

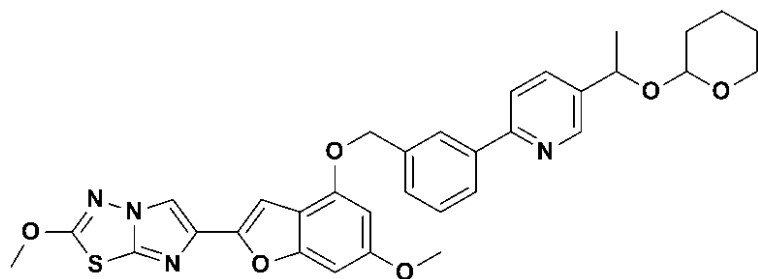
LCMS (APCI) : C₁₉H₂₄NO₃として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 314.175、測定値 : 314.2

^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) : δ ppm 8.70–7.40 (m, 7H)、4.98–3.33 (m, 7H)、1.90–1.47 (m, 9H)

【0177】

実施例86. 2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-(3-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化119】



40

35 mLの丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール (実施例1G、0.199 g、0.627ミリモル) および (3-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-イル)フェニル)メタノール (0.288 g、0.919ミリモル) の混合物を高真空下で15分間乾燥し、ついで該フラスコに窒素を流した。次に、窒素雰囲気下、トリ-n-ブチルホスフィン (0.38 mL、1.540ミリモル) および乾燥THF (10 mL) を添加した。次に、1, 1'- (ア

50

ゾジカルボニル) ジピペリジン (0.394 g、1.562 ミリモル) の THF (6 mL) 中溶液を 10 分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。得られた残渣を 80 g SILICYCLE (登録商標) カラム (CH_2Cl_2 - EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、標記物質 (0.273 g、71%) をジアステレオマーの混合物であるベージュ色固体として得た。

LC (方法 B) : 2.361 分、2.410 分

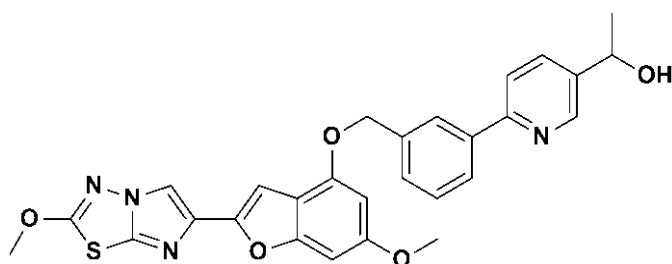
LCMS (APCI) : $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 613.212、測定値 : 613.2

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 8.68–6.56 (m, 11 H)、5.35 (m, 3 H)、4.94–3.43 (m, 4 H)、4.20 (s, 3 H)、3.79 (s, 3 H)、1.75–1.43 (m, 9 H)

【0178】

実施例 87. 1-(6-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)エタノール

【化120】



20 mL バイアルにて、2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール (0.100 g、0.163 ミリモル) を、酢酸-THF-水の混合液 (4:2:1、5.6 mL) 中、45 °C で終夜攪拌した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性 NaHCO_3 で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を REDISEP (登録商標) Gold 12 g カラム (CH_2Cl_2 - EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、アセトニトリル-水からの凍結乾燥に供した後に、標記物質 (0.097 g、88%) を白色固体として得た。

LC (方法 B) : 2.157 分

HRMS (ESI) : $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 529.1546、測定値 : 529.1581

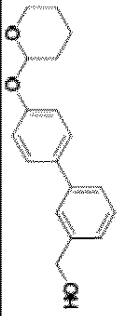
^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)、8.38 (s, 1 H)、8.20–8.25 (m, 1 H)、8.03 (dd, $J=7.4$ 、1.6 Hz, 1 H)、7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H)、7.84 (dd, $J=8.4$ 、2.2 Hz, 1 H)、7.49–7.60 (m, 2 H)、7.00 (s, 1 H)、6.80–6.87 (m, 1 H)、6.57 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H)、5.31–5.39 (m, 3 H)、4.83 (dq, $J=6.5$ 、4.5 Hz, 1 H)、4.20 (s, 3 H)、3.79 (s, 3 H)、1.39 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

【0179】

ベンジル型アルコールの調製

次のさらなるベンジル型アルコールを、実施例 86 に記載の操作に従い、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸および対応するブロミドまたはクロリドを用いて調製し、指示される実施例の化合物の調製に使用した。

【表 9 - 1】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用さ れる)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M] ⁻ C ₅ H ₉ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M] ⁻ C ₅ H ₉ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (Ex. 88)	C ₁₈ H ₂₀ O ₃		199.077		199.0	2.149 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆): δ ppm 7.60-7.63 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 2H) 7.48 (dt, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H) 7.38 (t, J= 7.6 Hz, 1H) 7.29-7.33 (m, 1H) 7.10-7.16 (m, 2H) 5.50 (t, J= 3.3 Hz, 1H) 4.69 (d, J= 5.8 Hz, 2H) 4.20 (t, J= 5.7 Hz, 1H) 3.87 (ddd, J= 11.3, 9.2, 3.3 Hz, 1H) 3.59 (dtd, J= 11.4, 4.3, 1.2 Hz, 1H) 1.93-2.03 (m, 1H) 1.77-1.92 (m, 2H) 1.53 - 1.73 (m, 3H).

10

20

30

40

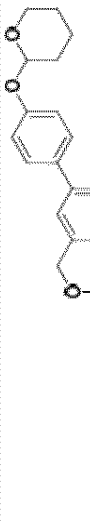
【表 9 - 2】

構造式 (表示される実施例の 化合物の調製に使用さ れる)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	計算値 [M] ⁻ C ₅ H ₉ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M] ⁻ C ₅ H ₉ O m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (Ex. 89)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286.144		286.0		1.658 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆): δ ppm 8.39-8.46 (m, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.91 (dt, J= 7.4, 1.6 Hz, 1H) 7.82-7.88 (m, 1H) 7.53 (dd, J= 8.6, 2.7 Hz, 1H) 7.32 - 7.44 (m, 2H) 5.58 (t, J= 3.1 Hz, 1H) 4.71 (d, J= 6.2 Hz, 2 H) 4.22 (t, J= 5.9 Hz, 1H) 3.86 (ddd, J= 11.2, 9.5, 3.1 Hz, 1H) 3.57-3.67 (m, 1H) 1.81-2.03 (m, 3H) 1.55-1.76 (m, 3H).

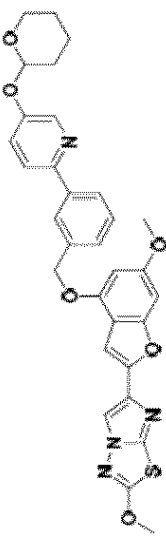
実施例 88 ～ 91

次のさらなる実施例を、実施例 86 および 87 に開示の方法を用い、上記される適切なベンジル型アルコールを利用して調製し、単離して特徴付けた。

【表 10-1】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
88		C ₃₂ H ₂₉ N ₃ O ₆ S	584.1855	2.663 / B	584.1863	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.56-7.65 (m, 3H) 7.42-7.52 (m, 2H) 7.08-7.16 (m, 2H) 6.99 (s, 1H) 6.81-6.85 (m, 1H) 6.56 (d, J= 2.0 Hz, 1H) 5.52 (t, J= 3.3 Hz, 1H) 5.31 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.72-3.82 (m, 4H) 3.52-3.61 (m, 1H) 1.69-1.96 (m, 3H) 1.48-1.69 (m, 3H).

【表 1 0 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
89		C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₆ S	585.1808	2.396 / B	585.1821	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.43 (d, J= 2.3 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 7.98 (dt, J= 6.8, 2.1 Hz, 1H) 7.93 (d, J= 9.0 Hz, 1H) 7.56 (dd, J= 8.8, 2.9 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.00 (d, J= 0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J= 2.0, 0.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J= 1.6 Hz, 1H) 5.63 (t, J= 3.1 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.73-3.78 (m, 1H) 3.55-3.63 (m, 1H) 1.72-1.97 (m, 3H) 1.48-1.71 (m, 3H).

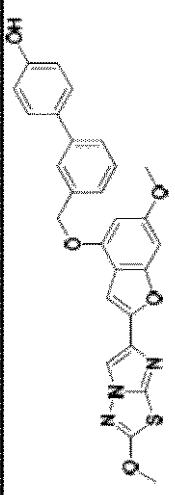
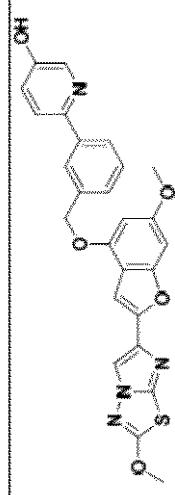
10

20

30

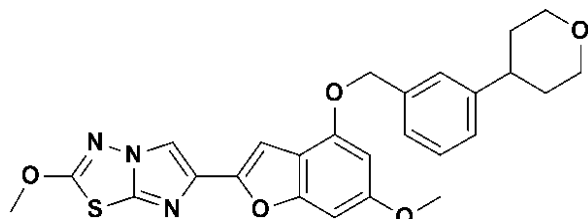
40

【表 10 - 3】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
90		C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	500.1275	2.388 / B	500.1292	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9.56 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.55 (dt, J= 7.3, 1.6 Hz, 1H) 7.48-7.52 (m, 2H) 7.39-7.47 (m, 2H) 6.99 (s, 1H) 6.83-6.88 (m, 2H) 6.82-6.83 (m, 1H) 6.56 (d, J= 2.0 Hz, 1H) 5.30 (s, 2 H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H).
91		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	501.1227	2.155 / B	501.1258	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10.09 (br s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.22 (d, J= 2.3 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.93 (ddd, J= 5.6, 3.4, 2.0 Hz, 1H) 7.82 (d, J= 8.6 Hz, 1H) 7.45-7.51 (m, 2H) 7.25 (dd, J= 8.6, 2.7 Hz, 1H) 6.99 (d, J= 0.8 Hz, 1H) 6.83 (dd, J= 1.8, 1.0 Hz, 1H) 6.55 (d, J= 2.0 Hz, 1H) 5.32 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H).

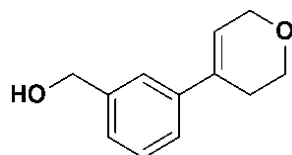
実施例 9 2

2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール
【化121】



10

9 2 A. (3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)メタノール
【化122】



50 mLの丸底フラスコにて、窒素下、n-ブチルリチウムのヘキサン中溶液(1.45 M、1.90 mL、2.76ミリモル)を、ジイソプロピルアミン(0.39 mL、2.74ミリモル)のTHF(5 mL)中溶液に0℃で滴下して加え、得られた混合物を15分間攪拌した。ついで、反応混合物を-78℃に冷却し、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(0.23 mL、2.481ミリモル)のTHF(7.5 mL)中溶液をゆっくりと加え、該混合物を-78℃で別に2時間攪拌した。この混合物に、2-(N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ)-5-クロロピリジン(1.082 g、2.76ミリモル)のTHF(5 mL)中溶液を15分間にわたって加え、次に該混合物を0℃に加温し、3時間攪拌した。次に反応物を水(15 mL)でクエンチし、混合物をEt₂O(x3)で抽出した。有機抽出物を合わせ、15%水性NaOHおよび食塩水で続けて洗浄し、次にそれを無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(22 mm x 80 mm)で0~20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーに付した。この操作により、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル・トリフルオロメタンスルホネート(0.307 g、53%)を無色油状物として得、それを次の工程にそのまま使用した。

20

¹H NMR(400 MHz、アセトン-d₆): δ ppm 6.01(t t, J=2.8、1.5 Hz, 1H)、4.25(q, J=3.0 Hz, 2H)、3.88(t, J=5.5 Hz, 2H)、2.48(t t d, J=5.5、2.8、1.4 Hz, 2H)

25 mLの丸底フラスコにて、得られた3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル・トリフルオロメタンスルホネート(0.307 g、1.322ミリモル)およびフッ化カリウム(0.270 g、4.65ミリモル)を、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(0.250 g、1.645ミリモル)のTHF(7.5 mL)中溶液に加え、該フラスコを排気し、窒素で3回バージした。次にビス(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・ジクロロメタンの複合体(0.024 g、0.029ミリモル)を一度に加え、該混合物を室温で66時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold 24 gカラム(ヘキサン-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、標記化合物(0.131 g、52%)を黄色がかった油状物として得た。

30

40

LC(方法B): 1.614分

LCMS(APCI): C₁₂H₁₃Oとして、[M+H]⁺-H₂O m/z 計算値: 173.096、測定値: 173.2

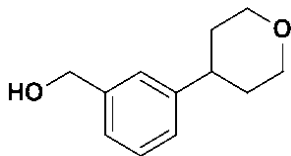
¹H NMR(400 MHz、アセトン-d₆): δ ppm 7.46(s, 1H)、

50

7.22–7.36 (m, 3H)、6.21 (tt, $J=3.0$ 、 1.5 Hz, 1H)、4.64 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)、4.24 (q, $J=3.0$ Hz, 2H)、4.17 (t, $J=5.7$ Hz, 1H)、3.86 (t, $J=5.5$ Hz, 2H)、2.49 (tt d, $J=5.4$ 、 2.8 、 1.6 Hz, 2H)

【0182】

92B. (3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)メタノール
【化123】



10

25 mLの丸底フラスコにて、(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)メタノール(0.101 g、0.531ミリモル)および5%パラジウム炭素(0.033 g、0.016ミリモル)のエタノール(10 mL)中混合物を45分間水素添加(1 atm、 H_2)した。その混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルですすぎ、濾液を濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold 12 gカラム(ヘキサン-EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、標記化合物(0.070 g、69%)を黄色がかった油状物として得た。

LC(方法B): 2.157分

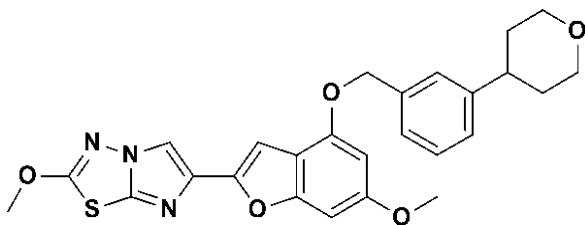
HRMS(ESI): $C_{28}H_{25}N_4O_5S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 529.1546、測定値: 529.1581

^1H NMR(400 MHz、アセトン- d_6): δ ppm 7.22–7.30 (m, 2H)、7.16–7.21 (m, 1H)、7.13 (dt, $J=7.5$ 、 1.3 Hz, 1H)、4.62 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)、4.11 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、3.97 (dt, $J=11.3$ 、 3.1 Hz, 2H)、3.42–3.52 (m, 2H)、2.75–2.78 (m, 1H)、1.69–1.77 (m, 4H)

【0183】

実施例92. 2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化124】



35 mLの丸底フラスコにて、窒素下、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.141 g、0.559ミリモル)のTHF(2.5 mL)中溶液を、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例1G、0.073 g、0.230ミリモル)、(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)メタノール(0.070 g、0.364ミリモル)およびトリ-n-ブチルホスフィン(0.145 mL、0.588ミリモル)の乾燥THF(3 mL)中混合物に、10分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温で3時間攪拌した。次に該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ で1回、食塩水で1回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold 24 gカラム(CH_2Cl_2 -EtOAcで溶出)を用いてISCO上で精製し、標記化合物(0.066 g、58%)を、アセトニトリル-水からの凍結乾燥に供した後に、白色固体として得た。。

50

LC (方法B) : 2.436分

HRMS (ESI) : $C_{26}H_{26}N_3O_5S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 492.1593、測定値 : 492.1633

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 8.38 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.32–7.38 (m, 2H)、7.22–7.27 (m, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.80–6.85 (m, 1H)、6.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、4.20 (s, 3H)、3.90–3.99 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.38–3.49 (m, 2H)、2.80 (tt, $J=10.6$ 、5.3 Hz, 1H)、1.60–1.76 (m, 4H)

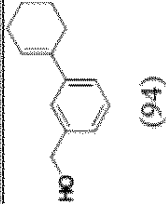
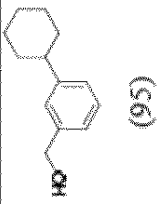
【0184】

10

アルコールの調製

次のさらなるアルコールを、実施例92に記載の操作に従って調製した。

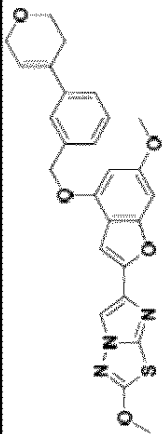
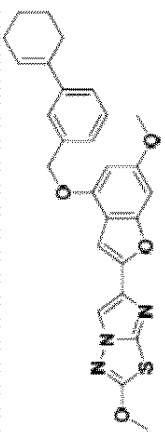
【表 1 1】

構造式 (表示される化合物の調製に使用される)	分子式	計算値. [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (94)	C ₁₃ H ₁₆ O	171.1168	171.2	2.132 / B	¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆): δ ppm 7.40 (s, 1 H) 7.24-7.29 (m, 2H) 7.17-7.24 (m, 1H) 6.12 (tt, J= 4.1, 1.7 Hz, 1H) 4.62 (d, J=6.3 Hz, 2H) 4.11 (t, J= 5.9 Hz, 1H) 2.36-2.44 (m, 2H) 2.15-2.23 (m, 2H) 1.72-1.81 (m, 2H) 1.60-1.69 (m, 2H).
 (95)	C ₁₃ H ₁₈ O	173.1325	173.2		¹ H NMR (400 MHz, アセトン-d ₆): δ ppm 7.19-7.26 (m, 2H) 7.12-7.17 (m, 1H) 7.09 (dt, J= 7.4, 1.6 Hz, 1H) 4.60 (d, J= 5.9 Hz, 1H) 4.07 (t, J= 5.7 Hz, 1H) 2.43-2.57 (m, 1H) 1.78-1.87 (m, 4H) 1.69-1.78 (m, 1H) 1.34-1.54 (m, 4H) 1.23-1.34 (m, 1H).

実施例 9 3 ～ 9 5

次のさらなる実施例をを、実施例 9 2 に記載の方法を用い、上記される適切なアルコールを利用して調製し、単離し、特徴付けた。

【表 1 2 - 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
93		C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	490.1437	2.449 / B	490.1453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 3 H) 6.98 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.25 - 6.32 (m, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 4.23 (q, J=2.7 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.83 (t, J=5.5 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 2 H)
94		C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	488.1644	2.726 / B	488.1651	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 6.97 (s, 1 H) 6.80-6.85 (m, 1 H) 6.53 (d, J= 1.6 Hz, 1 H) 6.18 (tt, J= 3.8, 2.1 Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 2.34-2.43 (m, 2 H) 2.13-2.23 (m, 2 H) 1.67-1.79 (m, 2 H) 1.55-1.66 (m, 2 H).

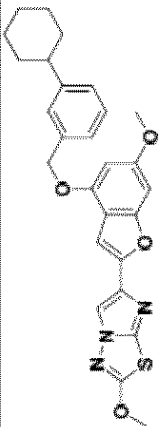
10

20

30

40

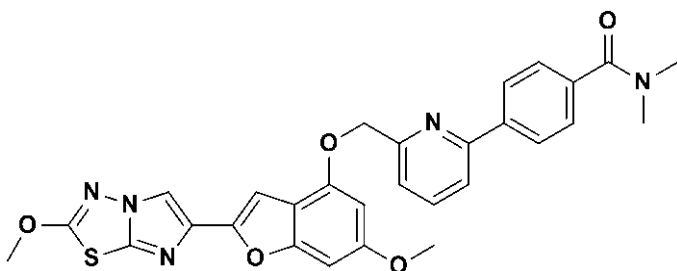
【表 1 2 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
95		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	490.1801	2.751 / B	490.1809	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.38 (s, 1H) 7.28-7.38 (m, 3H) 7.20 (dt, J=6.0, 2.1 Hz, 1H) 6.93-6.98 (m, 1H) 6.80-6.85 (m, 1H) 6.53 (d, J=2.0 Hz, 1H) 5.21 (s, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.52-2.56 (m, 1H) 1.79 (d, J=8.6 Hz, 4H) 1.64-1.74 (m, 1H) 1.30-1.49 (m, 4H) 1.14-1.30 (m, 1H).

実施例 96

4-((6-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

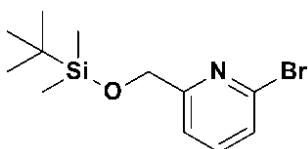
【化125】



10

96A. 2-ブロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン

【化126】



20

25 mL の丸底フラスコにて、窒素下、tert-ブチルクロロジメチルシラン (1.54 g、10.22 ミリモル) を、(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (1.27 g、6.75 ミリモル) およびイミダゾール (0.545 g、8.01 ミリモル) の DMF (8 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。ついで、混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を SILICYCLE (登録商標) 80 g カラム (ヘキサン-EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、標記物質 (1.97 g、96%) を無色流体として得た。

LC (方法 B) : 2.422 分

LCMS (APCI) : C₁₂H₂₁BrNOSi とし、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 302.057、測定値 : 302.0

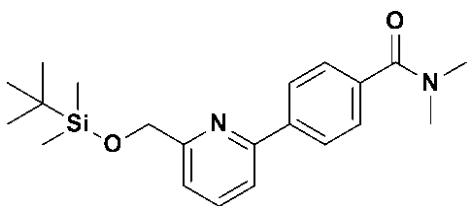
30

¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) : δ 7.71 (t, J=7.83 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=0.78、7.83 Hz, 1H)、7.46 (dd, J=0.78、7.83 Hz, 1H)、4.76 (s, 2H)、0.97 (s, 9H)、0.14 (s, 6H)

【0187】

96B. 4-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化127】



40

75 mL の圧力容器にて、2-ブロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-メチル)ピリジン (0.197 g、0.652 ミリモル)、(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ボロン酸 (0.197 g、1.021 ミリモル) および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.032 g、0.039 ミリモル) のトルエン (6 mL) およびエタノール (2 mL) の混合液中溶液に窒素の泡を 15 分間流してパージした。こ

50

の混合物に、水性炭酸ナトリウム（2 M、0.41 mL、0.82 ミリモル）を加え、該混合物を95℃で終夜加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチル（x3）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をInnoflash 25 g カラム（CH₂Cl₂－EtOAcで溶出）を用いてISCO上で精製し、標記物質（0.214 g、89%）を黄色油状物として得た。

LC（方法B）：2.330分

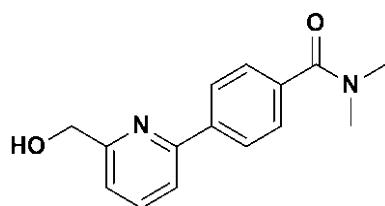
LCMS（APCI）：C₂₁H₃₁N₂O₂Siとして、[M+H]⁺ m/z 計算値：371.215、測定値：371.2

¹H NMR（400 MHz、MeOH-d₄）：δ 8.09（d, J=7.83 Hz, 2H）、7.91（t, J=7.83 Hz, 1H）、7.77（d, J=7.83 Hz, 1H）、7.49－7.58（m, 3H）、4.89（s, 2H）、3.13（s, 3H）、3.05（s, 3H）、0.99（s, 9H）、0.17（s, 6H）

【0188】

96C. 4-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化128】



25 mLの丸底フラスコにて、4-（6-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-メチル）ピリジン-2-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（0.214 g、0.578 ミリモル）およびトリエチルアミン・トリヒドロフルオリド（0.45 mL、2.76 ミリモル）の乾燥THF（8 mL）中溶液を、室温、窒素下で19時間攪拌した。次にメタノール（5 mL）を添加して反応物をクエンチし、該混合物を濃縮した。該濃縮物を酢酸エチルで希釈し、溶液を飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。得られた残渣をInnoflash 12 g カラム（CH₂Cl₂－EtOAcで溶出）を用いてISCO上で精製し、標記化合物（0.121 g、82%）を白色固体として得た。

LC（方法B）：1.110分

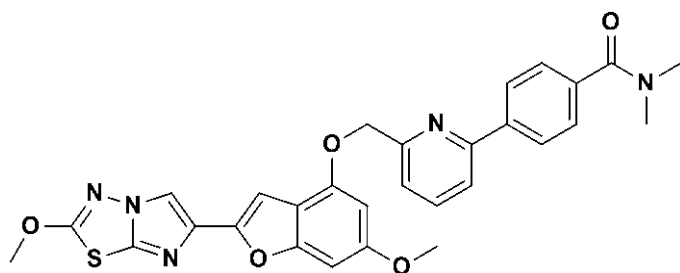
LCMS（APCI）：C₁₅H₁₇N₂O₂として、[M+H]⁺ m/z 計算値：257.129、測定値：257.2

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.39（s, 1H）、8.15－8.21（m, 2H）、7.96－8.02（m, 2H）、7.57－7.64（m, 1H）、7.50－7.57（m, 2H）、7.07（s, 1H）、6.85（dd, J=0.98、1.76 Hz, 1H）、6.58（d, J=1.96 Hz, 1H）、5.42（s, 2H）、4.21（s, 3H）、3.79（s, 3H）、3.01（brs, 3H）、2.95（brs, 3H）

【0189】

実施例96. 4-（6-（（6-メトキシ-2-（2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル）ベンゾフラン-4-イル）オキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 1 2 9】



25 mL の丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール（実施例 1 G、0.050 g、0.158 ミリモル）、4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド（0.051 g、0.199 ミリモル）およびトリ-n-ブチルホスフィン（0.12 mL、0.486 ミリモル）の混合物を高真空下に 10 分間維持し、戻って窒素で満たし、乾燥 THF（1.5 mL）に懸濁させた。1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（0.095 g、0.377 ミリモル）の THF（1.5 mL）中溶液を次に 10 分にわたって滴下して加え、該混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。ついで、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を REDISEP（登録商標）Gold 24 g カラム（ CH_2Cl_2 -EtOAc で溶出）を用いて ISCO 上で精製し、アセトニトリル-水より凍結乾燥した後に標記化合物（0.068 g、78%）を白色固体として得た。

LC（方法 B）：2.237 分

HRMS（ESI）： $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：556.1655、測定値：556.1649

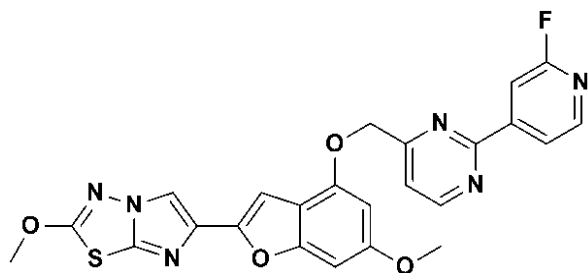
^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.39（s, 1H）、8.15–8.21（m, 2H）、7.96–8.02（m, 2H）、7.57–7.64（m, 1H）、7.50–7.57（m, 2H）、7.07（s, 1H）、6.85（dd, $J=0.98$ 、1.76 Hz, 1H）、6.58（d, $J=1.96$ Hz, 1H）、5.42（s, 2H）、4.21（s, 3H）、3.79（s, 3H）、3.01（brs, 3H）、2.95（brs, 3H）

【0190】

実施例 97

6-(4-(2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)メトキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 1 3 0】



97A. メチル 2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート

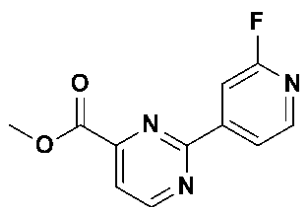
10

20

30

40

【化 1 3 1】



15 mL の圧力容器にて、メチル 2-クロロピリミジン-4-カルボキシレート (0.048 g、0.278 ミリモル)、(2-フルオロピリジン-4-イル) ボロン酸 (0.060 g、0.426 ミリモル) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.013 g、0.016 ミリモル) のトルエン (4 mL) およびエタノール (3 mL) の混合液中溶液を高真空下で脱気し、戻って窒素で3回満たした。次に、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、0.18 mL、0.360 ミリモル) を加え、該混合物を105℃で終夜加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル (x 3) で洗浄した。水層を分離し、1 M 塩酸で pH を 1 の酸性にし、酢酸エチル (x 1) で、ついでジクロロメタン (x 2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で1回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。その粗残渣を THF (3 mL) に溶かし、ジアゾメタン溶液 (0.77 M/Et₂O、1 mL、0.77 ミリモル) で処理し、該混合物を室温で64時間攪拌した。次に揮発物を減圧中で除去し、残渣を REDISEP (登録商標) 4 g カラム (ヘキサン-EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、標記化合物 (0.020 g、31%) を白色固体として得た。

LC (方法 B) : 1.691 分

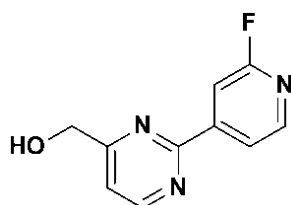
LCMS (APCI) : C₁₁H₉FN₃O₂ として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 234.067、測定値 : 234.2

¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) : δ 9.20 (d, J = 4.70 Hz, 1H)、8.33–8.41 (m, 2H)、8.10 (s, 1H)、8.08 (d, J = 4.70 Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)

【0191】

97 B. (2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)メタノール

【化 1 3 2】



窒素下、0℃での25 mL の丸底フラスコにて、水素化ホウ素ナトリウム (0.007 g、0.185 ミリモル) およびメタノール (0.01 mL、0.25 ミリモル) を、メチル 2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート (0.020 g、0.086 ミリモル) の THF (2 mL) 中溶液に加え、ついで該混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を氷浴中で再び冷却し、飽和水性 NH₄Cl を滴下して加えることでクエンチした。生成物を酢酸エチル (x 3) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水で1回洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。粗残渣を REDISEP (登録商標) 4 g カラム (ヘキサン-EtOAc で溶出) を用いて ISCO 上で精製し、標記化合物 (0.012 g、65%) を白色固体として得た。

LC (方法 B) : 1.406 分

LCMS (APCI) : C₁₀H₉FN₃O として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 206.072、測定値 : 206.2

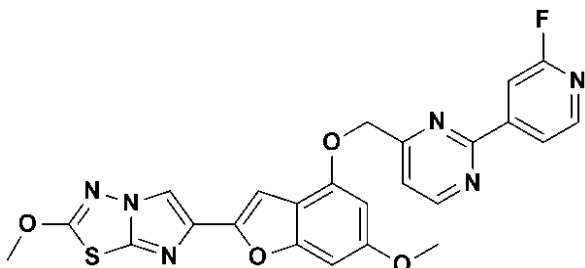
¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) : δ 8.92 (d, J = 5.09 Hz,

1 H)、8.35 (d, $J=5.48$ Hz, 1 H)、8.29 (td, $J=1.47$ 、5.28 Hz, 1 H)、8.01 (s, 1 H)、7.64 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H)、4.79 (s, 2 H)

【0192】

実施例 97. 6-(4-((2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)メトキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール

【化133】



10

25 mLの丸底フラスコにて、6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(実施例 1 G、0.014 g、0.044ミリモル)、(2-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)メタノール(0.011 g、0.054ミリモル)およびトリ-n-ブチルホスフィン(0.040 mL、0.162ミリモル)の混合物を高真空下に10分間維持し、次に該フラスコを戻って窒素で満たし、乾燥THF(1 mL)を加えた。1, 1'-
(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.035 g、0.139ミリモル)の乾燥THF(1 mL)中溶液を次に10分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温で17時間攪拌した。次に反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、混合物を飽和水性NaHCO₃で1回、食塩水で1回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をREDISEP(登録商標)Gold12 gカラム(CH₂Cl₂-EtOAcで、ついでヘキサ-
EtOAcで溶出)を用いてISCO上で2回精製し、アセトニトリル-水より凍結乾燥した後に標記化合物(0.0057 g、26%)を白色固体として得た。

20

LC(方法B): 2.507分

30

HRMS(ESI): C₂₄H₁₈FN₆O₄Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 505.1094、測定値: 505.1092

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.07 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H)、8.47 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H)、8.40 (s, 1 H)、8.24 (td, $J=1.66$ 、5.28 Hz, 1 H)、7.94 (s, 1 H)、7.85 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H)、7.16 (s, 1 H)、6.88 (s, 1 H)、6.58 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H)、5.50 (s, 2 H)、4.21 (s, 3 H)、3.80 (s, 3 H)

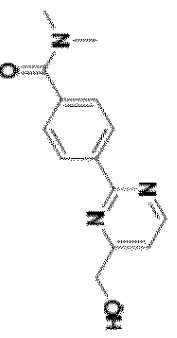
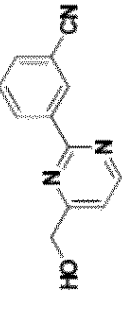
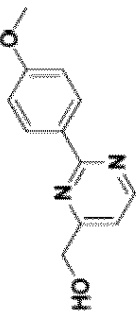
【0193】

アルコールの調製

次のさらなる中間体のアルコールを、実施例 97に記載の操作に従って調製した。

40

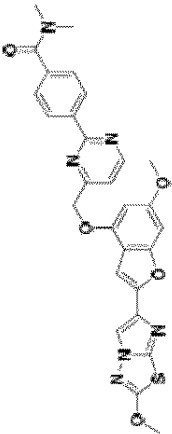
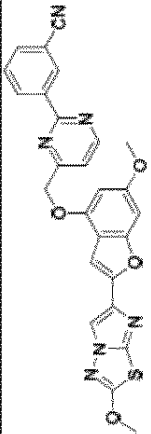
【表 1 3】

構造式 (表示される実施例の調製に使用される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分) / 方法	NMR
 (Ex. 98)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	258.1237	258.2	1.362 / B	
 (Ex. 99)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O	212.0818	212.2	1.581 / B	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.86 (d, J= 5.48 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (d, J= 7.83 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 7.83 Hz, 1H), 7.69 (t, J= 7.83 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).
 (Ex. 100)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	217.0972	217.2	1.595 / B	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.74 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 8.31 - 8.38 (m, 2H), 7.42 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

実施例 98 ～ 100

次のさらなる実施例を実施例 97 に開示される方法に従って調製し、単離して特徴付けた。

【表 1 4 - 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
98		C ₂₈ H ₁₈ N ₆ O ₅ S	557.1607	2.337 / B	557.1598	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.69 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.57 (d, J= 1.96 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 2.94 (br s, 3H).
99		C ₂₈ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	511.1189	2.517 / B	511.1163	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.00 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, J= 7.43 Hz, 1H), 7.78 (t, J= 8.02 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 5.09 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

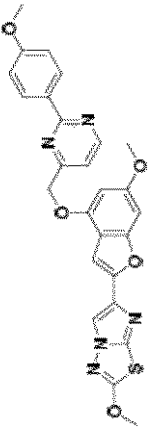
10

20

30

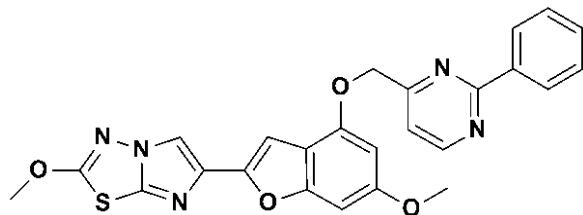
40

【表 1 4 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
100		C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	516.1342	2.550 / B	516.1316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.88 (d, J=5.09 Hz, 1H), 8.34-8.41 (m, 3H), 7.56 (d, J=5.09 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.0-7.11 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

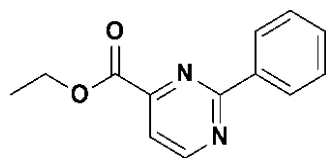
実施例 101

2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-((2-フェニルピリミジン-4-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール
【化134】



10

101A. エチル 2-フェニルピリミジン-4-カルボキシレート
【化135】



ベンズイミダミド・塩酸塩 (0.156 g、0.996ミリモル) のエタノール (5 mL) 中氷冷溶液に、リチウム 2-メチルプロパン-2-オレート溶液 (THF中1M、1 mL、1.00ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を5分間攪拌し、ついで(E)-
エチル 4-エトキシ-2-オキソブタ-3-エノエート (0.223 g、1.295ミリモル) を加えた。次に、混合物を140℃ (マイクロ波) で20分間加熱した。得られた
暗色混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を酢酸エチル (40 mL) と食塩
水 (20 mL) の間に分配した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で再び抽出
し、合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して蒸発させた。得られ
た残渣をREDISEP (登録商標) Gold12 gカラム (ヘキサン-EtOAcで溶
出) を用いてISCO上で精製し、標記化合物 (0.048 g、21%) を固体として得
た。

20

LC (方法F) : 2.099分

LCMS (APCI) : C₁₃H₁₃N₂O₂として、[M+H]⁺ m/z 計算値 :
229.097、測定値 : 229.2

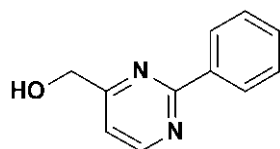
30

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.54 (dd, J = 6.7、3.1 Hz, 2H)、7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.47-7.57 (m, 3H)、4.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【0196】

101B : (2-フェニルピリミジン-4-イル)メタノール

【化136】



40

エチル 2-フェニルピリミジン-4-カルボキシレート (0.048 g、0.210ミリモル) の、窒素下でのTHF (3 mL) 中氷冷溶液をNaBH₄ (0.032 g、0.841ミリモル) およびメタノール (0.051 mL、1.262ミリモル) で処理した。混合物を0℃で12時間攪拌し、その後で該混合物を室温で18時間攪拌した。得られた混濁溶液を氷浴中で再び冷却し、飽和水性NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (40 mL) で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で再び抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 x 20 mL) および食塩水 (20 mL) で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて油状残渣を

50

得、それをREDISEP（登録商標）Gold 4 gカラム（ヘキサン-EtOAcで溶出）を用いてISCO上で精製し、標記化合物（0.034 g、87%）を油状物として得た。

LC（方法F）：1.688分

LCMS（APCI）： $C_{11}H_{11}N_2O$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：187.087、測定値：187.2

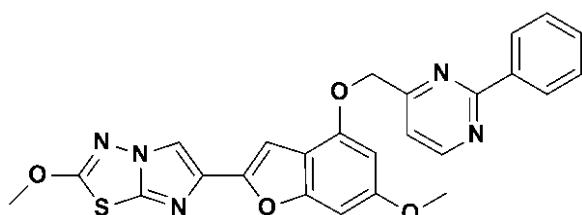
^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 8.77（d, $J=5.1$ Hz, 1H）、8.42–8.54（m, 2H）、7.48–7.56（m, 3H）、7.18（d, $J=5.1$ Hz, 1H）、4.79–4.87（m, 2H）、3.62（t, $J=5.1$ Hz, 1H）

10

【0197】

実施例101. 2-メトキシ-6-（6-メトキシ-4-（（2-フェニルピリミジン-4-イル）メトキシ）ベンゾフラン-2-イル）イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール

【化137】



20

6-メトキシ-2-（2-メトキシイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル）ベンゾフラン-4-オール（0.050 g、0.158ミリモル）およびトリ-n-ブチルホスフィン（0.194 mL、0.788ミリモル）の混合物を高真空中で20分間ポンプで吸引した。ついで、この混合物に、窒素下、室温で、（2-フェニルピリミジン-4-イル）メタノール（0.0323 g、0.173ミリモル）のTHF（4 mL）中溶液を加え、つづいて1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（0.099 g、0.394ミリモル）のTHF（3 mL）中溶液を20分間にわたって滴下して加えた。該混合物を室温でさらに3時間攪拌し、ついでそれをジクロロメタン（75 mL）で希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ （20 mL）、水（20 mL）および食塩水（20 mL）で2回洗浄し、最後に乾燥（ $MgSO_4$ ）した。溶媒を蒸発させて半固体を得、それをREDISEP（登録商標）Gold 12 gカラム（ヘキサン-EtOAcで溶出）を用いてISCO上で精製し、わずかに不純物の混じった生成物を得た。この物質をREDISEP（登録商標）Gold 12 gカラム（ジクロロメタン-EtOAcで溶出）を用いてISCO上で精製し、得られた物質をさらにアセトニトリル（1 mL）でトリチュレートし、得られた固体をアセトニトリル-水から凍結乾燥し、標記化合物（0.046 g、60.1%）を固体として得た。

30

LC（方法F）：2.692分

HRMS（ESI）： $C_{25}H_{20}N_5O_4S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：486.1236、測定値：486.1217

40

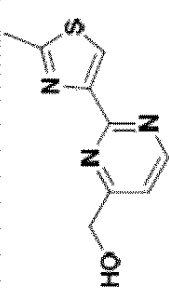
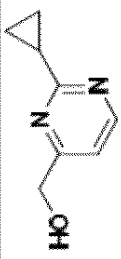
^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 8.95（d, $J=5.1$ Hz, 1H）、8.41–8.46（m, 2H）、8.40（s, 1H）、7.65（d, $J=5.1$ Hz, 1H）、7.50–7.59（m, 3H）、7.11–7.17（m, 1H）、6.87（d, $J=0.8$ Hz, 1H）、6.57（d, $J=1.6$ Hz, 1H）、5.45（s, 2H）、4.21（s, 3H）、3.79（s, 3H）

【0198】

アルコールの調製

次のさらなる中間体のアルコールを実施例101に記載される操作に従って調製した。

【表 1 5 - 1】

構造式 (表示される実施例の調製に 使用される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (Ex. 102)	C ₉ H ₉ N ₃ OS	208.0539	208.0		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.81 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.85 (d, J= 5.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).
 (Ex. 103)	C ₈ H ₁₀ N ₂ O	151.0866	151.2	0.889 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 4.69 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J= 5.1 Hz, 1H), 2.27 (tt, J= 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.21 (m, 2H), 1.07 - 1.14 (m, 2H).
 (Ex. 104)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	245.0921	245.2	1.739 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.77 (d, J= 5.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J= 5.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 6.83 - 6.96 (m, 3 H), 5.43 (dd, J= 6.8, 2.5 Hz, 1 H), 4.80 (d, J= 5.1 Hz, 2 H), 4.63 (dd, J= 11.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J= 11.3, 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (t, J= 5.3 Hz, 1 H).

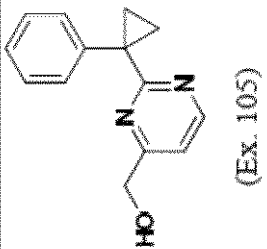
10

20

30

40

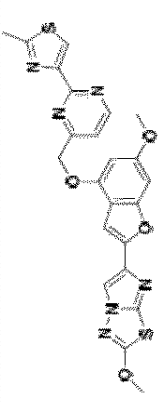
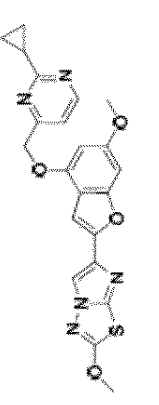
【表 1 5 - 2】

構造式 (表示される実施例の調製に 使用される)	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	NMR
 (Ex. 105)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	227.1179	227.2	1.794 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 6.93 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J=4.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J= 4.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.81 (m, 2H), 1.46 (q, J= 3.8 Hz, 2H).

実施例 1 0 2 ～ 1 0 5

次のさらなる実施例を実施例 1 0 1 に開示される方法に従って調製し、単離して特徴付けた。

【表 1 6 - 1】

Ex.	構造式	分子式	計算値. [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
102		C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂	507.0904	507.0892	2 637 / F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.90 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).
103		C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	450.1231	450.1218	2 585 / F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.66 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.85 (dd, J= 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 0.95-1.11 (m, 4H).

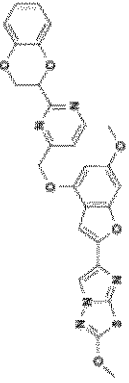
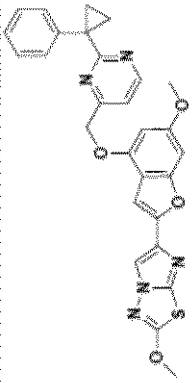
10

20

30

40

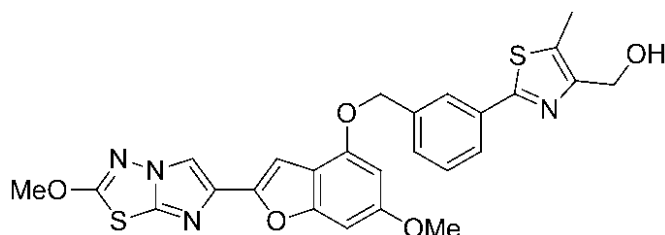
【表 1 6 - 2】

Ex.	構造式	分子式	計算値 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保持時間 (分)/方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
104		C ₂₇ H ₂₁ N ₅ O ₆ S	544.1285	544.1312	2 643 / F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.90 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (dd, J= 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.80-6.94 (m, 4H), 6.53 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, J= 6.7, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J= 2.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J= 11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.44 (dd, J= 11.7, 6.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
105		C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	526.1544	526.1684	2 665 / F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.63 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79-6.88 (m, 1H), 6.47 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.64 (q, J= 3.4 Hz, 2H), 1.30-1.39 (m, 2H).

実施例 106

(2-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)-5-メチルチアゾール-4-イル)メタノール

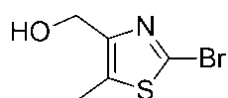
【化138】



10

106A. (2-ブロモ-5-メチルチアゾール-4-イル)メタノール

【化139】



メチル 2-ブロモ-5-メチルチアゾール-4-カルボキシレート (1.00 g、4.24ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を窒素下で 0℃ に冷却し、メタノール (0.343 mL、8.47ミリモル) を、つづいて水素化ホウ素リチウム (0.185 g、8.47ミリモル) を、共に直ちに全てを添加して処理した。30分後、冷却浴を取り外し、得られた黄色溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ で再び冷却し、酢酸 (6 滴) および水 (1 mL) でクエンチし、10 分間激しく攪拌した。ついで、得られた混合物をジクロロメタン (200 mL) で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、標記化合物 (0.83 g、94%) を白色固体として得、それを次工程にてそのまま使用した。

20

HRMS (ESI): C_5H_7BrNOS として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 207.9426; 測定値: 207.9424

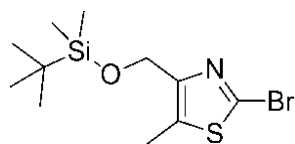
^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.63 (s, 2H)、2.42 (s, 3H)、2.30 (brs, 1H)

30

【0201】

106B. 2-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-メチルチアゾール

【化140】



250 mL の丸底フラスコにて、粗 (2-ブロモ-5-メチルチアゾール-4-イル)メタノール (0.825 g、3.96ミリモル) の DMF (10 mL) 中溶液を減圧下 (2ミリバール) で 10 分間維持した。ついでフラスコを窒素でフラッシュし、イミダゾール (0.540 g、7.93ミリモル) を、つづいて TBS-Cl (0.896 g、5.95ミリモル) を、共に一度に添加して充填した。得られた透明な溶液を 23℃ で 18 時間攪拌し、DMF を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルと、飽和水性炭酸水素ナトリウムの間に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で濃縮した。得られた油をシリカゲル (3 x 12 cm、トルエンで溶出) 上のクロマトグラフィーに付し、標記化合物 (1.05 g、82%) を清澄な油状物として得た。

40

LCMS (APCI): $C_{11}H_{21}BrNOSSi$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 322.03、測定値: 322.0

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 4.64 (s, 2H)、2.34

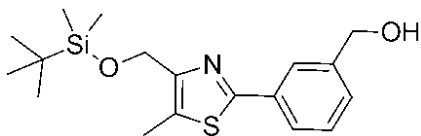
50

(s, 3H)、0.81 (s, 9H)、0.00 (s, 6H)

【0202】

106C. (3-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)メタノール

【化141】



75 mLのガラス製圧力バイアルにて、2-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-メチルチアゾール (0.400 g、1.241ミリモル)、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸 (0.283 g、1.861ミリモル) のトルエン (14 mL) および EtOH (4 mL) 中混合物を、2M Na₂CO₃ (0.745 mL、1.489ミリモル) で処理し、得られた不均一な混合物に窒素を10分間流した。次に、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.061 g、0.074ミリモル) を加え、その密封したバイアルを95℃で3時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (200 mL) と飽和水性炭酸水素ナトリウム (25 mL) の間に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で濃縮した。得られた褐色シロップをシリカゲル上のクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル、9:1 から 7:3 への勾配溶出) に付し、0.365 g (84%) の標記化合物を白色固体として得た。

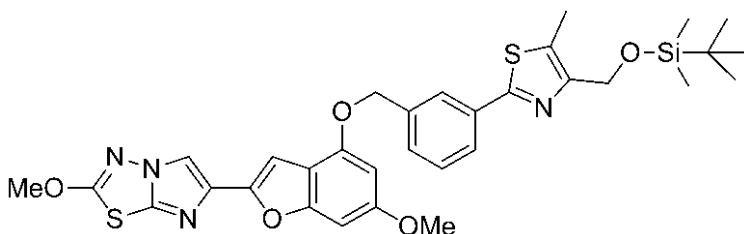
LC (方法B) : 2.375分

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ ppm 7.89 (br s, 1H)、7.78-7.82 (m, 1H)、7.37-7.45 (m, 2H)、4.85 (s, 2H)、4.76 (d, J=6.2 Hz, 2H)、2.53 (s, 3H)、1.73 (t, J=6.2 Hz, 1H)、0.94 (s, 9H)、0.13 (s, 6H)

【0203】

106D. 6-(4-((3-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化142】



6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール (実施例1G、0.070 g、0.221ミリモル) および (3-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)メタノール (0.081 g、0.232ミリモル) の混合物を、滴下漏斗を装着した50 mLの丸底フラスコにて、減圧下で5分間維持した。次に、該フラスコに窒素を流し、乾燥テトラヒドロフラン (8 mL) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.110 mL、0.441ミリモル) を一度に添加して充填した。この不均一な混合物に、(E)-ジアゼン-1, 2-ジイルビス (ピペリジン-1-イルメタノン) (0.067 g、0.265ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を1時間にわたって滴下して加えた。室温でさらに4時間攪拌した後、該反応混合物を酢酸エチル (200 mL) と飽和水性炭酸水素ナトリウム (20 mL) の間に分配した

。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で濃縮してガラス状の明黄色残渣を得た。この残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（トルエン-酢酸エチル、95：5から9：1での溶出）に付し、0.116 g（66%）の標記化合物を白色固体として得た。

LC（方法B）：2.829分

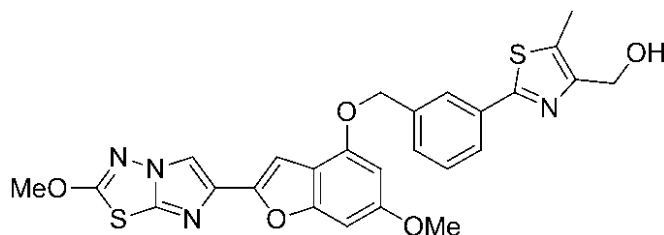
^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： δ ppm 7.97（s，1H）、7.85（s，1H）、7.84（d， $J=7.5\text{ Hz}$ ，1H）、7.53（d， $J=7.5\text{ Hz}$ ，1H）、7.44（t， $J=7.5\text{ Hz}$ ，1H）、7.11（s，1H）、6.71（br s，1H）、6.41（d， $J=1.6\text{ Hz}$ ，1H）、5.23（s，2H）、4.86（s，2H）、4.21（s，3H）、3.85（s，3H）、2.53（s，3H）、0.93（s，9H）、0.13（s，6H）

10

【0204】

実施例106. (2-(3-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)-5-メチルチアジアゾール-4-イル)メタノール

【化143】



20

100 mLの丸底フラスコにて、6-(4-((3-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-メチルチアジアゾール-2-イル)ベンジル)オキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール（0.090 g、0.139ミリモル）のテトラヒドロフラン（3 mL）中溶液に、トリエチルアミン・トリヒドロフルオリド（0.11 mL、0.69ミリモル）を直ちにすべて添加して処理し、得られた透明な溶液を23℃で18時間攪拌した。ついで、該反応物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（20 mL）およびジクロロメタン（100 mL）でクエンチし、該混合物を30分間攪拌した。水相を分離し、ジクロロメタン（2 x 30 mL）で逆抽出し、有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧中で濃縮して白色固体を得た。この物質をアセトニトリルより結晶化し、0.069 g（93%）の標記化合物を白色固体として得た。

30

LC（方法B）：2.456分

HRMS（ESI）： $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値：535.1104；測定値：535.1114

^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ ppm 8.40（s，1H）、8.02（s，1H）、7.84（br d， $J=7.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.58（br d， $J=7.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.54（t， $J=7.8\text{ Hz}$ ，1H）、7.02（br d，1H）、6.84-6.87（m，1H）、6.57（d， $J=2.0\text{ Hz}$ ，1H）、5.36（s，2H）、5.13（t， $J=4.8\text{ Hz}$ ，1H）、4.55（d， $J=4.8\text{ Hz}$ ，2H）、4.22（s，3H）、3.81（s，3H）、2.50（s，3H）

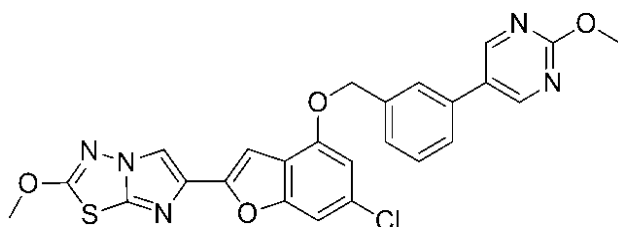
40

【0205】

実施例107

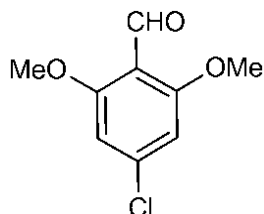
6-(6-クロロ-4-((3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 1 4 4】



107A. 4-クロロ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒド

【化 1 4 5】



1-クロロ-3,5-ジメトキシベンゼン (5 g、29.0ミリモル) および TMEDA (4.37 mL、29.0ミリモル) の、 -78°C 、 N_2 雰囲気下でのジエチルエーテル (100 mL、962ミリモル) 中溶液に、シリンジポンプを用いて、BuLi (19.91 mL、31.9ミリモル) を30分間にわたって滴下して充填した。 -78°C で4時間攪拌した後、DMFを加え、反応混合物を1.5時間攪拌し続け、その後で1N HCl (約30 mL) を (すべて -78°C で) 添加した。反応混合物を室温に加温し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いてISCOで精製した。目的生成物を含むフラクションを濃縮乾固し、標記物質 (1.97 g、9.82ミリモル、収率33.9%) を淡黄色固体として得た。

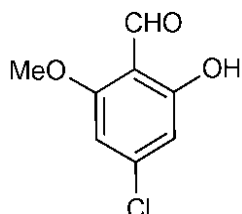
LC (方法B) : 1.924分

LCMS (APCI) : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}_3$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 201.03、測定値 : 201.0 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : δ ppm 10.28 (s, 1H)、6.87 (s, 2H)、3.86 (s, 6H)

【0206】

107B. 4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアルデヒド

【化 1 4 6】



4-クロロ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒド (1.95 g、9.72ミリモル) の -78°C でのDCM (20 mL、311ミリモル) 中攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (9.72 mL、9.72ミリモル) をゆっくりと添加した。反応混合物を -78°C で10分間攪拌し、ついで室温に加温し、LCMSで反応の進行をモニター観察しながら1時間攪拌した。すべての出発物質 (s. m.) が消費された時に、反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮乾固して標記物質 (1.79 g、9.59ミリモル、収率99%) を紫色固体として得た。

LC (方法B) : 2.199分

LCMS (APCI) : $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClO}_3$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 187.02、測定値 : 187.0 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) δ ppm : 11.89 (s, 1H)、1

10

20

30

40

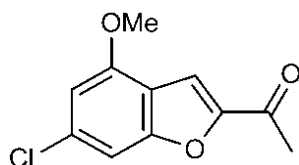
50

0.20 (s, 1H)、6.75 (t, $J=2.0$ Hz, 1H)、6.66 (m, 1H)、3.91 (s, 1H)

【0207】

107C. 1-(6-クロロ-4-メトキシベンゾフラン-2-イル)エタノン

【化147】



10

4-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアルデヒド (1.79 g、9.59ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL、9.59ミリモル) 中攪拌溶液に炭酸セシウム (3.75 g、11.51ミリモル) および1-クロロプロパン-2-オン (0.975 mL、11.51ミリモル) を充填した。反応混合物を密封可能な容器中65℃で7時間加熱し、ホワットマン (Whatman) 濾紙で濾過して不溶物を除去し、DCMですすぎ、ついで飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いてISCOで精製した。目的生成物を含有するフラクションを濃縮し、標記物質 (1.43 g、6.37ミリモル、収率66%) を淡黄色固体として得た。

LC (方法A) : 1.952分

20

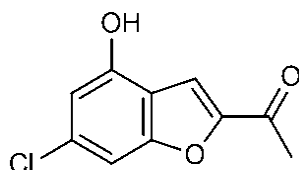
LCMS (APCI) C₁₁H₁₀ClO₃として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 225.03、測定値 : 225.0

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ ppm : 7.94 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.49 (dd, $J=0.8$ 、1.6 Hz, 1H)、6.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)

【0208】

107D. 1-(6-クロロ-4-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)エタノン

【化148】



30

1-(6-クロロ-4-メトキシベンゾフラン-2-イル)エタノン (1.43 g、6.37ミリモル) のクロロベンゼン (15 mL、148ミリモル) 中攪拌溶液に、塩化アルミニウム (3.40 g、25.5ミリモル) を10分間にわたって少しずつ添加した。次に反応容器を密封し、100℃で40分間加熱し、ついで室温に冷却し、碎氷上に注いだ (攪拌棒を用いてEtOAcで濯いだ)。これを30分間攪拌し、ついで酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮乾固した。残渣を溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いてISCOで精製した。目的生成物を含有するフラクションを濃縮し、標記物質 (1.18 g、5.60ミリモル、収率88%) を淡褐色固体として得た。

40

LC (方法A) : 1.783分

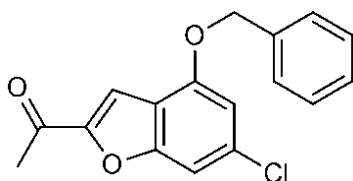
LCMS (APCI) : C₁₀H₈ClO₃として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 211.02、測定値 : 211.0

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ ppm 11.01 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、6.72 (s, 1H)、2.52 (s, 3H)

【0209】

107E. 1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)エタノン

【化 1 4 9】



1-(6-クロロ-4-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)エタノン(1.18 g、5.60ミリモル)の乾燥DMF(10 mL、129ミリモル)中攪拌溶液に、室温で、 K_2CO_3 (0.774 g、5.60ミリモル)およびDMFを充填した。反応混合物を1.5時間攪拌し、次に酢酸エチルと水の間に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過して濃縮乾固した。残渣を溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いてISCOで精製した。目的生成物を含むフラクションを濃縮し、標記物質(1.57 g、5.22ミリモル、収率93%)を琥珀色油状物として得た。

LC(方法B): 2.420分

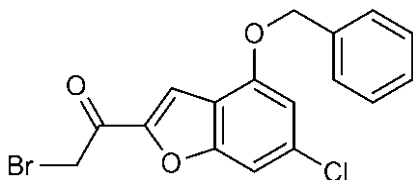
LCMS(APCI): $C_{17}H_{14}ClO_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値: 301.06、測定値: 301.0

^1H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.00(d, J=0.8 Hz, 1H)、7.53(m, 3H)、7.44(m, 2H)、7.38(m, 1H)、7.10(d, J=1.6 Hz, 1H)、5.53(s, 2H)、2.54(s, 3H)

【0210】

107F. 1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモエタノン

【化 1 5 0】



攪拌棒を入れた窒素雰囲気下にあるフレイム乾燥した200 mLの丸底フラスコに、無水THF(12 mL)を、つづいてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(6.22 mL、6.22ミリモル)を充填した。該混合物を-78℃に冷却し、1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)エタノン(1.56 g、5.19ミリモル)のTHF(6 mL+洗浄用に2 mL)中溶液をシリンジポンプを介して10分間にわたって滴下して加えて処理した。得られた混合物を-78℃で45分間攪拌し、ついでトリメチルクロロシラン(0.769 mL、6.02ミリモル)をシリンジポンプにより5分間にわたって滴下して加えて充填し、ついでさらに20分間攪拌した。冷却浴を取り外し、混合物を+10℃で30分間加温した。反応混合物を冷酢酸エチル(80 mL)、飽和NaHCO₃(12 mL)および氷の混合物でクエンチした。有機相を乾燥(MgSO₄)し、約5分間攪拌し、微量な水もすべて除去し、濾過し、濃縮乾固してシリルエノールエーテルを黄色油状物として得、それをトルエン(4 mL)と共蒸発させた。そのシリルエノールエーテルを乾燥THF(20 mL)に溶かし、(ドライアイスを用いてCaCl₂:水(1:1)で製造され、-30℃~-45℃の近辺で安定している冷却浴を利用して)-30℃に冷却し、NaHCO₃(約50 mg)を、つづいてN-ブロモコハク酸イミド(0.923 g、5.19ミリモル)を15分間にわたって少しずつ添加して処理した。反応混合物を2時間にわたって0℃に加温し(その間にLCMSでモニター観察し)、ついで酢酸エチル(100 mL)および飽和NaHCO₃を添加して該混合物をクエンチした。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発して橙色固体を得、それを溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いてISCOで精製した。目的生成物を含むフラクションを濃縮し、標記物質1.48 g、3.51ミリモル、収率67.6%)を黄色固体として得た。

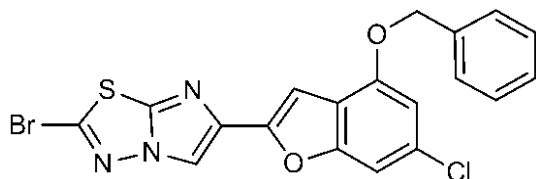
LC (方法B) : 2.528分

LCMS (APCI) : $C_{17}H_{13}BrClO_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 378.97、測定値 : 379.0

【0211】

107G. 6-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化151】



10

密封可能なバイアルに、1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモエタノン (1.48 g、3.51ミリモル)、5-ブロモ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (0.632 g、3.51ミリモル) およびIPA (25 mL、324ミリモル) を充填した。反応混合物を油浴にて80℃で6時間加熱し、ついでマイクロ波にて150℃で1時間加熱した。反応混合物を1時間放置し、不溶性物質を濾過し、MeOHですすぎ、目的生成物を褐色 (1.19 g、2.58ミリモル、収率73.6%) として得た。

LC (方法A) : 2.549分

20

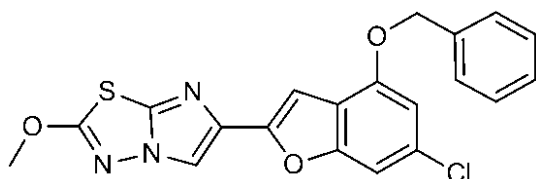
LCMS (APCI) : $C_{19}H_{12}BrClN_3O_2S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 459.95、測定値 : 460.0

^1H NMR ($CDCl_3$ 、400MHz) : δ ppm 8.74 (s, 1H)、7.55-7.50 (m, 2H)、7.45-7.34 (m, 4H)、7.17 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)

【0212】

107H. 6-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化152】



30

6-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-ブロモイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール (1.18 g、2.56ミリモル) のDCM (40 mL、622ミリモル) およびメタノール (10 mL、247ミリモル) 中攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド (1.164 mL、5.12ミリモル) を加えた。反応混合物を、TLC (7:3 ヘキサン: EtOAc) でモニターしながら、室温で1時間15分攪拌した。反応混合物を1N HClでクエンチし、DCMで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過して濃縮乾固した。残渣をMeOHで (超音波処理で) トリチュレートし、固体の物質を濾過し、MeOHですすぎ、吸引乾燥して所望の化合物を褐色固体 (859 mg、2.086ミリモル、収率81%) として得た。

40

LC (方法A) : 2.478分

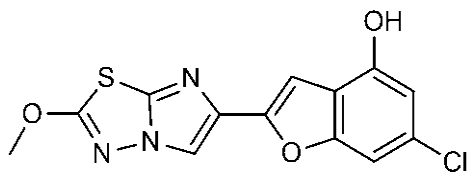
LCMS (APCI) : $C_{20}H_{15}ClN_3O_3S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 412.05、測定値 : 412.0

^1H NMR ($CDCl_3$ 、400MHz) δ ppm : 8.50 (s, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.43 (m, 2H)、7.36 (m, 2H)、7.09 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.00 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、5.31 (s, 2H)、4.21 (s, 3H)

50

【0213】

1071. 6-クロロ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール
【化153】



6-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール(0.85g、2.064ミリモル)およびペンタメチルベンゼン(2.142g、14.45ミリモル)のDCM中攪拌溶液を、N₂雰囲気下で、-78℃に冷却し、その後で三塩化ホウ素(5.16mL、5.16ミリモル)を約4分間にわたって滴下して加えた。反応物をヘキサン-EtOAc(1:1)を溶出液として用いてTLCでモニター観察した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後で水(40mL)および飽和NaHCO₃(5mL)の混合液を(-78℃で)加え、(冷却浴を外すことで)温度が周囲温度となるまで該混合物を攪拌した。固体の沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、すいて終夜乾燥して、標記物質(441mg、1.371ミリモル、収率66.4%)をベージュ色固体として得た。濾液をDCMで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮乾固した。残渣をDCM/EtOAcを溶出液として用いてISCOで精製した。目的生成物を含有するフラクションを濃縮し、標記物質(25mg、0.078ミリモル、収率3.77%)をベージュ色固体として得た。

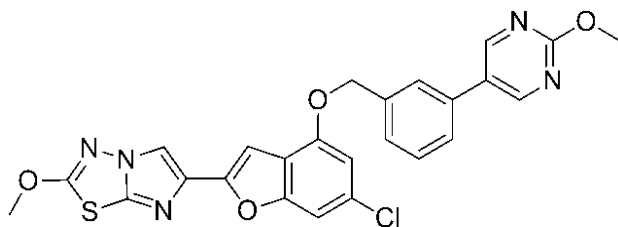
LC(方法A): 2.167分

LCMS(APCI): C₁₃H₉ClN₃O₃Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 322.00、測定値: 322.0

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ ppm 10.50(b r s, 1H)、8.45(s, 1H)、7.17(dd, J=0.8、1.6Hz, 1H)、7.09(d, J=0.8Hz, 1H)、6.67(d, J=2.0Hz, 2H)、4.21(s, 3H)

【0214】

実施例107. 6-(6-クロロ-4-((3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール
【化154】



6-クロロ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-オール(0.025g、0.078ミリモル)および(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)メタノール(0.042g、0.194ミリモル)の乾燥THF(4mL)中混合物を含有するフレイム乾燥した100mLの丸底フラスコに、トリ-n-ブチルホスフィン(0.050mL、0.194ミリモル)を添加した。この混合物に、ADDP(0.049g、0.194ミリモル)の乾燥THF(1mL)中溶液を(シリンジポンプを介して)30分間にわたって滴下して加えた。室温で1.5時間攪拌し、次に2時間加熱還流した後、トリ-n-ブチルホスフィン(0.050mL、0.194ミリモル)およびADDP(0.049g、0.194ミリモル)を再び加え、還流温度での加熱を1.5時間続けた。冷却した混合物をEtOAcで希釈

し、飽和水性 NaHCO_3 、水および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO_4) し、ついで濃縮乾固し、残渣を ISCO (0~10%の勾配のジエチルエーテル- DCM) を用いて精製した。目的生成物を含有するフラクションを濃縮してベージュ色固体を得、それをさらにアセトニトリルでトリチュレートし、(濾過および減圧中で乾燥した後に) 標記化合物 (0.026 g, 64.4%) を白色固体として得た。

LC (方法A) : 2.476分

HRMS (ESI) : $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 520.0846、測定値 : 520.0865

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz) : δ ppm 8.97 (s, 2H)、8.49 (s, 1H)、7.89 (brs, 1H)、7.73 (dt, $J=2.3$ 、5.9 Hz, 1H)、7.59-7.54 (m, 2H)、7.39 (brs, 1H)、7.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.05 (dd, $J=0.4$ 、1.6 Hz, 1H)、5.37 (s, 2H)、4.20 (s, 3H)、3.98 (s, 3H)

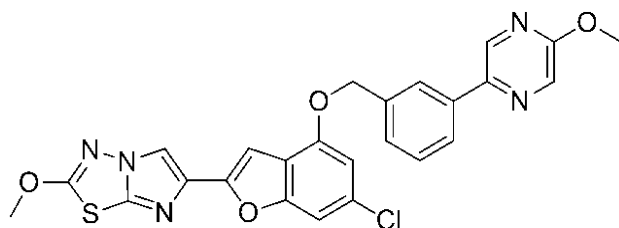
10

【0215】

実施例108

6-(6-クロロ-4-((3-(5-メトキシpyrazin-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化155】



20

標記化合物を上記の実施例107に記載の方法に従って調製した。

LC (方法A) : 2.601分

HRMS (ESI) : $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 520.0841、測定値 : 520.0845

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz) : δ ppm 8.84 (d, $J=1.2$ Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、8.18 (m, 1H)、8.01 (dt, $J=1.8$ 、7.4 Hz, 1H)、7.60-7.54 (m, 2H)、7.38 (dd, $J=0.8$ 、1.6 Hz, 1H)、7.11 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、5.39 (s, 2H)、4.21 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)

30

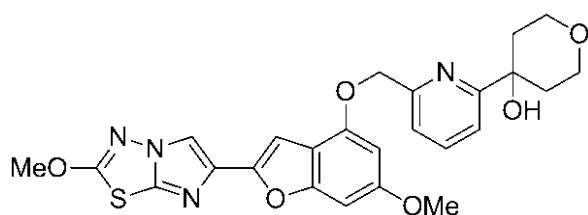
【0216】

実施例109

4-(6-((6-メトキシ-2-(2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)ベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

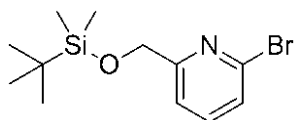
40

【化156】



109A. 2-ブromo-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン

【化 1 5 7】



(6-ブロモピリジン-2-イル) メタノール (2.27 g、12.07 ミリモル) およ
びイミダゾール (2.466 g、36.2 ミリモル) の DMF (50 mL) 中溶液に、N₂
下で、tert-ブチルジメチルクロシラン (2.002 g、13.28 ミリモル) を加
え、得られた混合物を N₂ 下の室温で 18 時間攪拌した。ついで該溶液を減圧下で濃縮し
、残りの油を EtOAc-H₂O に分配した。有機相を分離し、洗浄 (H₂O、食塩水) 10
し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させて 2-ブロモ-6-((tert-ブチルジメ
チルシリル)-オキシ) メチル) ピリジン (3.65 g、100%) をほぼ無色の油状物
として得、それを次工程にそのまま使用した。

LC (方法 A) : 2.446 分

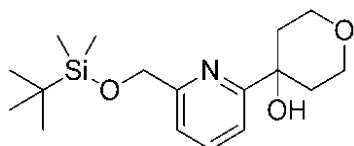
LCMS (APCI) : C₁₂H₂₁BrNOSi として、[M+H]⁺ m/z 計算
値 : 302.058、測定値 : 302.1

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.45 (t, J=7.83 Hz, 1H)
)、7.36 (d, J=7.83 Hz, 1H)、7.22 (d, J=7.83 Hz, 1H)、
4.69 (s, 2H)、0.84 (s, 9H)、0.00 (s, 6H)

【0 2 1 7】

109B. 4-(6-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリ
ジン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化 1 5 8】



2-ブロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン
(1.209 g、4.000 ミリモル) の乾燥 THF (7 mL) 中溶液を N₂ 下、-78℃
で冷却し、次に n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.45 M、3.03 mL、4.40 ミリ
モル) を滴下して加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌し、褐色溶液を得た。この混合
物に、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (0.443 mL、4.80 ミリモル)
の乾燥 THF (2 mL) 中溶液をゆっくりと加え、該混合物を -78℃ で 1 時間保持し、
淡琥珀色溶液を得た。次に NH₄Cl 飽和水溶液 (5 mL) を添加することで反応物をク
エンチし、該混合物を EtOAc-水に分配した。有機相を分離し、水相を EtOAc で
逆抽出し、合わせた有機相を洗浄 (食塩水) し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させて淡
黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (Isco/0-40% EtOAc-
ヘキサン) に付して 4-(6-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)
) ピリジン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.728 g、56.
3%) を無色油状物として得た。

LC (方法 A) : 2.084 分

HRMS (ESI) : C₁₇H₃₀NO₃Si として、[M+H]⁺ m/z 計算値 :
324.1995、測定値 : 324.2076

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.72 (t, J=7.83 Hz,
1H)、7.45 (d, J=7.43 Hz, 1H)、7.19 (d, J=7.43 Hz, 1H)
)、5.14 (s, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.68-3.59 (m, 4H)、2.
07 (ddd, J=5.87、11.74、12.91 Hz, 2H)、1.32 (d, J=1
1.74 Hz, 1H)、0.82 (s, 9H)、0.00 (s, 6H)

【0 2 1 8】

109C. 4-(6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル) テトラヒドロ-2H

10

20

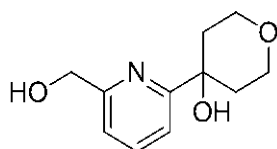
30

40

50

ーピランー４－オール

【化１５９】



４－（６－（（（ｔ e r t－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピリジン－２－
イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（実施例ＸＢ、０．４０３ｇ、１．２４６
ミリモル）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、 N_2 下で、トリエチルアミン・トリヒド
ロフルオリド（１．０１４ｍＬ、６．２３ミリモル）を滴下して加え、該混合物を室温で１
６時間攪拌した。次に該混合物をＤＣＭで希釈し、該溶液を洗浄（飽和水性 $NaHCO_3$
）し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、蒸発させて４－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－
２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（０．１９９ｇ、７６％）を無色ガ
ムとして得、それを放置して固化させた。

ＬＣ（方法Ａ）：１．２５２分

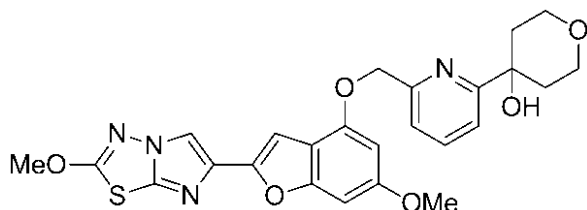
HRMS（ESI）： $C_{11}H_{16}NO_3$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値：２１
０．１１３０；測定値：２１０．１１３２

^1H NMR（４００MHz、 $DMSO-d_6$ ）： δ ７．７５（t， $J=7.83$ Hz，
１H）、７．４８（d， $J=7.43$ Hz，１H）、７．２９（d， $J=7.43$ Hz，１H）
）、５．３２（t， $J=5.87$ Hz，１H）、５．２０（s，１H）、４．５１（d， $J=$
５．４８Hz，２H）、３．７５－３．６６（m，４H）、２．１３（m，２H）、１．３８
（d， $J=12.13$ Hz，２H）

【０２１９】

実施例１０９． ４－（６－（（（６－メトキシ－２－（２－メトキシイミダゾ〔２，１－
ｂ〕〔１，３，４〕チアジアゾール－６－イル）ベンゾフラン－４－イル）オキシ）メ
チル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール

【化１６０】



フレイム乾燥したフラスコに、６－メトキシ－２－（２－メトキシイミダゾ〔２，１－
ｂ〕〔１，３，４〕チアジアゾール－６－イル）ベンゾフラン－４－オール（実施例１Ｇ
、０．０５２ｇ、０．１６５ミリモル）および４－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－
２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（０．０５２ｇ、０．２４８ミリモル
）を加え、次に該フラスコに N_2 を流し、乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）を加えた。得られた懸濁
液に、トリーｎ－ブチルホスフィン（０．１０７ｍＬ、０．４１３ミリモル）を加え、次に
１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（０．１０５ｇ、０．４１３ミリモル）の乾
燥ＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液を３０分間にわたって（シリンジポンプを介して）滴下して加
えた。得られた混合物を室温でさらに３０分間攪拌し、ついでそれをＥｔＯＡｃで希釈し
、洗浄（飽和水性 $NaHCO_3$ 、 H_2O 、食塩水）し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、蒸発さ
せて淡黄色固体を得た。この物質を最少容量のＤＣＭでトリチュレートし、得られた懸濁
液を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭで、ついで $MeOH/DCM$ で、最後にＤＣＭで洗浄した
。濾過ケーキを減圧中で乾燥し、純粋な４－（６－（（（６－メトキシ－２－（２－メト
キシイミダゾ〔２，１－ｂ〕〔１，３，４〕チアジアゾール－６－イル）ベンゾフラン－
４－イル）オキシ）－メチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－
オール（０．０５５ｇ、６５．５％）をクリーム色固体として得た。

ＬＣ（方法Ａ）：２．２４１分

HRMS (ESI) : $C_{25}H_{25}N_4O_6S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 509.1495 ; 測定値 : 509.1517

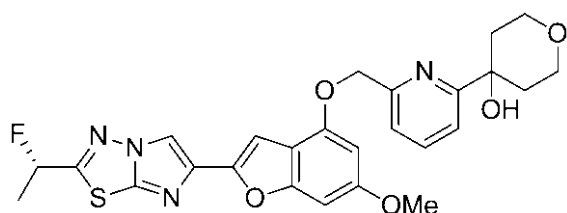
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.35 (s, 1H)、7.83 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.43 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、6.51 (d, $J=1.57$ Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)、5.26 (s, 1H)、4.17 (s, 3H)、3.76–3.69 (m, 4H)、3.75 (s, 3H)、2.19 (m, 2H)、1.43 (d, $J=12.91$ Hz, 2H)

【0220】

実施例110

(S)-4-(6-((2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化161】



フレイム乾燥したフラスコに、(S)-2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-オール (実施例64C、0.045 g、0.135ミリモル) および 4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (実施例109C、0.034 g、0.162ミリモル) を加え、次に該フラスコに N_2 を流し、乾燥 THF (3 mL) を加えた。得られた懸濁液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.088 mL、0.337ミリモル) を加え、ついで 1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.086 g、0.337ミリモル) の乾燥 THF (2 mL) 中溶液を (シリンジポンプを介して) 30 分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌し、ついでそれを EtOAc で希釈し、洗浄 (飽和水性 $NaHCO_3$ 、 H_2O 、食塩水) し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させて黄色ガムを得た。フラッシュクロマトグラフィー (Isco/0-40% エーテル-DCM) に付して、(S)-4-(6-((2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.060 g、85%) をクリーム色固体として得た。

LC (方法A) : 2.283 分

HRMS (ESI) : $C_{26}H_{26}FN_4O_5S$ として、 $[M+H]^+$ m/z 計算値 : 525.1608 ; 測定値 : 525.1646

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.58 (s, 1H)、7.83 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、6.52 (d, $J=1.96$ Hz, 1H)、6.13 (dq, $J=6.26$ 、46.95 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、5.23 (s, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.71 (m, 4H)、3.75 (s, 3H)、2.20 (m, 2H)、1.76 (dd, $J=6.26$ 、24.65 Hz, 3H)、1.43 (d, $J=12.52$ Hz, 2H)

【0221】

実施例111

2-メトキシ-6-(6-メトキシ-4-(6-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ

10

20

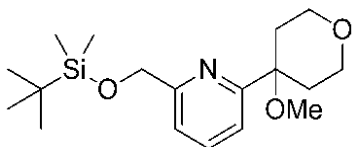
30

40

50

COc1cc(OC)c2c(c1)c3c(c2)oc4c3nc5c4sc(=O)n5

10

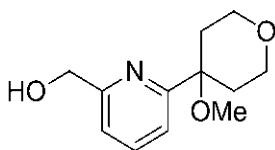


20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.76 (t, J=7.83 Hz, 1H)、7.29 (d, J=7.83 Hz, 1H)、7.25 (d, J=7.83 Hz, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.57 (dd, J=2.74、8.22 Hz, 4H)、2.85 (s, 3H)、2.05 (dt, J=8.22、13.69 Hz, 4H)、1.79 (m, 2H)、0.82 (s, 9H)、0.00 (s, 6H)

40



50

燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させて (6- (4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メタノール (0.112 g、99%) を無色ガムとして得、それを放置して固化させた。この材料は本質的に純粋であり、次工程にそのまま使用した。

LC (方法A) : 0.869分

HRMS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 224.1287 ; 測定値 : 224.1304

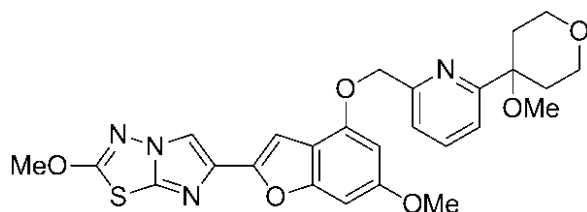
^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.79 (t, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H)、7.34 (d, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H)、7.32 (d, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H)、5.33 (t, $J=5.48\text{ Hz}$, 1H)、4.52 (d, $J=5.48\text{ Hz}$, 2H)、3.64 (m, 4H)、2.93 (s, 3H)、2.05 (m, 2H)、1.79 (m, 2H)

10

【0223】

実施例 111. 2-メトキシ-6- (6-メトキシ-4- ((6- (4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メトキシ) ベンゾフラン-2-イル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化165】



20

フレイム乾燥したフラスコに、6-メトキシ-2- (2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル) ベンゾフラン-4-オール (実施例 1 G、0.048 g、0.150ミリモル) および (6- (4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メタノール (0.042 g、0.188ミリモル) を加え、次に該フラスコに N_2 を流し、乾燥THF (2 mL) を加えた。得られた懸濁液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.097 mL、0.375ミリモル) を加え、次に1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.096 g、0.375ミリモル) の乾燥THF (2 mL) 中溶液を、(シリンジポンプを介して) 30分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌してスラリーを得、それをEtOAcで希釈し、洗浄 (飽和水性 NaHCO_3) し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させて固形残渣を得た。この物質をDCM-MeOHに溶かし、該溶液をシリカゲルのプレカラムに装填し、その後で風乾させた。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO/0-30% エーテル-DCM) に付して、2-メトキシ-6- (6-メトキシ-4- ((6- (4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メトキシ) ベンゾフラン-2-イル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール (0.077 g、98%) を淡黄色ガムとして得た。この物質をMeCN-水より凍結乾燥し、白色固体を得た。

30

40

LC (方法A) : 2.376分

HRMS (ESI) : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ として、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 計算値 : 523.1651 ; 測定値 : 523.1672

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.34 (s, 1H)、7.87 (t, $J=7.43\text{ Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J=7.43\text{ Hz}$, 1H)、7.44 (d, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、6.51 (d, $J=1.96\text{ Hz}$, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.17 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.65 (dd, $J=2.35, 7.83\text{ Hz}$, 4H)、2.94 (s, 3H)、2.09 (dt, $J=7.83, 14.09\text{ Hz}$, 2H)、1.84 (d, $J=12.91\text{ Hz}$, 2H)

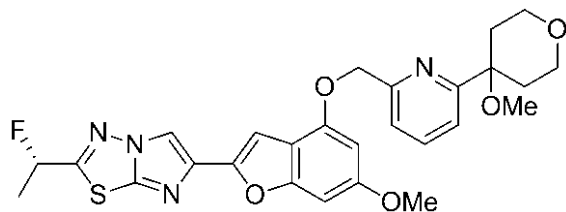
50

【0224】

実施例112

(S)-2-(1-フルオロエチル)-6-(6-メトキシ-4-((6-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化166】



10

フレイム乾燥したフラスコに、(S)-2-(2-(1-フルオロエチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル)-6-メトキシベンゾフラン-4-オール(実施例64C、0.050g、0.150ミリモル)および(6-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メタノール(実施例111B、0.042g、0.188ミリモル)を加え、次に該フラスコにN₂を流し、乾燥THF(2mL)を加えた。得られた懸濁液に、トリ-n-ブチルホスフィン(0.097mL、0.375ミリモル)を、ついで1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.096g、0.375ミリモル)の乾燥THF(2mL)中溶液を(シリンジポンプを介して)30分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を室温でさらに30分間攪拌し、ついでそれをEtOAcで希釈し、洗浄(飽和水性NaHCO₃、H₂O、食塩水)し、乾燥(Na₂SO₄)して蒸発させて淡黄色ガムを得た。フラッシュクロマトグラフィー(Isco/0-30%エーテル-DCM)に付して(S)-2-(1-フルオロエチル)-6-(6-メトキシ-4-((6-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール(0.074g、92%)を淡黄色ガムとして得た。この物質はMeCN-水より灰白色固体として凍結乾燥した。

20

LC(方法A): 2.395分

HRMS(ESI): C₂₇H₂₈FN₄O₅Sとして、[M+H]⁺ m/z 計算値: 539.1764; 測定値: 539.1787

30

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.55(s, 1H)、7.84(t, J=7.83Hz, 1H)、7.47(d, J=7.83Hz, 1H)、7.41(d, J=7.83Hz, 1H)、7.07(s, 1H)、6.78(s, 1H)、6.49(d, J=1.96Hz, 1H)、6.10(dq, J=6.65、46.95Hz, 1H)、5.27(s, 2H)、3.72(s, 3H)、3.62(dd, J=2.74、7.83Hz, 4H)、2.91(s, 3H)、2.06(dt, J=7.43、14.09Hz, 2H)、1.81(d, J=12.13Hz, 2H)、1.73(dd, J=6.65、24.65Hz, 3H)

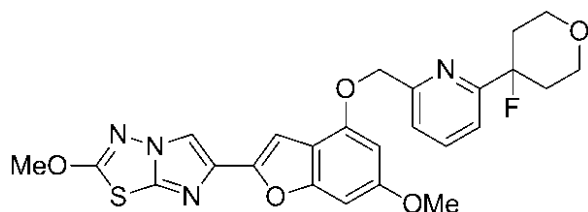
【0225】

40

実施例113

6-(4-((6-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール

【化 1 6 7】



4- (6- ((6-メトキシ-2- (2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル) ベンゾフラン-4-イル) オキシ) メチル) ピリジン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (実施例 109、0.015 g、0.029 ミリモル) の DCM (2 mL) 中氷冷混合物に、N₂ 下で、DAST (4.87 μL、0.037 ミリモル) を滴下して加え、得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。一定分量の別の DAST (9.45 μL、0.071 ミリモル) を添加し、攪拌を 0℃ でさらに 1 時間続けた。冷却浴を取り外し、30 分後に一定分量の別の DAST (9.45 μL、0.071 ミリモル) を加え、攪拌を室温で 1 時間続けた。ついで、反応混合物を 0℃ に再び冷却し、飽和水性 NaHCO₃ (1 mL) を滴下してクエンチした。該混合物を 0℃ で 5 分間激しく攪拌し、ついで冷却浴を取り外し、該混合物を DCM-飽和水性 NaHCO₃ で希釈し、もはや気体の発生が観察されなくなるまで、攪拌を続けた。次に、有機相を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させ、淡黄色ガムを得た。フラッシュクロマトグラフィー (Isco/0-100% EtOAc-ヘキサン) に付し、6- (4- ((6- (4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メトキシ) -6-メトキシベンゾフラン-2-イル) -2-メトキシイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール (0.009 g、59.8%) を無色ガムとして得、それを MeCN-水より凍結乾燥し、白色固体を得た。

LC (方法 A) : 2.421 分

HRMS (ESI) : C₂₅H₂₄FN₄O₅S として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 511.1451 ; 測定値 : 511.1468

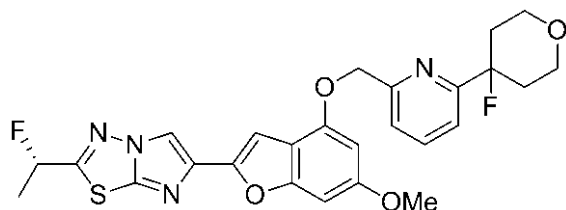
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.32 (s, 1H)、7.89 (t, J=7.83 Hz, 1H)、7.52 (d, J=7.83 Hz, 1H)、7.49 (d, J=7.83 Hz, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.48 (d, J=1.96 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.14 (s, 3H)、3.81 (dd, J=5.89、11.74 Hz, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.63 (t, J=11.74 Hz, 2H)、2.32-2.14 (m, 2H)、1.78 (t, J=13.30 Hz, 2H)

【0226】

実施例 114

(S)-2- (1-フルオロエチル) -6- (4- ((6- (4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-イル) メトキシ) -6-メトキシベンゾフラン-2-イル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール

【化 1 6 8】



(S)-4- (6- ((2- (2- (1-フルオロエチル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾール-6-イル) -6-メトキシベンゾフラン-4-イル) オキシ) メチル) ピリジン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (実施例 110、0.015 g、0.029 ミリモル) の DCM (2 mL) 中氷冷混合物に、N₂ 下

10

20

30

40

50

で、DAST (9.45 μ L、0.072 ミリモル) を滴下して加え、得られた混合物を 0℃ないし室温で 1.5 時間攪拌した。ついで、一定分量の別の DAST (4.73 μ L、0.036 ミリモル) を加え、攪拌を室温でさらに 30 分間続けた。ついで、反応混合物を 0℃に再び冷却し、飽和水性 NaHCO₃ (1 mL) を滴下して加えることでクエンチさせた。混合物を 0℃で 5 分間激しく攪拌し、ついで冷却浴を取り外し、該混合物を DCM で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ を加え、もはや気体の発生が観察されなくなるまで攪拌を続けた。有機相を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させて淡黄色ガムを得た。フラッシュクロマトグラフィー (Isco/0-100% EtOAc-ヘキサン) に付し、(S)-2-(1-フルオロエチル)-6-(4-(6-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メトキシベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール (0.011 g、73.0%) を灰白色固体として得た。

10

LC (方法 A) : 2.433 分

HRMS (ESI) : C₂₆H₂₅F₂N₄O₄S として、[M+H]⁺ m/z 計算値 : 527.1565 ; 測定値 : 527.1590

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.55 (s, 1H)、7.89 (t, J=7.83 Hz, 1H)、7.53 (d, J=7.83 Hz, 1H)、7.48 (d, J=7.83 Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、6.50 (d, J=1.57 Hz, 1H)、6.10 (dq, J=6.26、46.95 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)、3.81 (dd, J=6.26、11.74 Hz, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.63 (t, J=11.74 Hz, 2H)、2.33-2.15 (m, 2H)、1.78 (m, 2H)、1.73 (dd, J=6.26、24.65 Hz, 3H)

20

【0227】

生物学

「PAR4 アンタゴニスト」なる語は、PAR4 と結合して、PAR4 の切断および/またはそのシグナル伝達を阻害する、血小板凝集の阻害剤を意味する。典型的には、PAR4 活性は、対照細胞でのかかる活性と比較して、用量依存的に、少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または 100% 減少する。対照細胞は本化合物でまだ処理されていない細胞である。PAR4 活性は、本明細書に記載の方法 (例えば、PAR4 発現細胞中のカルシウム動員、血小板凝集、例えばカルシウム動員、p-セレクチンまたは CD40L 放出、または血栓形成および止血実験) を含め、当該分野での標準的方法により測定される。「PAR4 アンタゴニスト」なる語は、PAR1 および PAR4 の両方を阻害する化合物をも包含する。

30

【0228】

以下に例として挙げられるが、それに限定されない、1 つまたは複数のカテゴリー : (a) 経口バイオアベイラビリティ、半減期およびクリアランスを含む薬物動態学的特徴 ; (b) 薬理学的特徴 ; (c) 必要な用量 ; (d) 血中濃度の最高最低間特性を低減する因子 ; (e) 受容体に活性である薬物の濃度を上昇させる因子 ; (f) 臨床における薬剤-薬剤間相互作用の不利益を低減する因子 ; (g) 有害な副作用の可能性を低減する因子 (他の生物学的標的に対する選択性を含む) ; (h) 出血する傾向の少ない改善された治療指数 ; および (i) 製造のコストまたは成否の可能性を改善する因子において、既知の抗血小板剤に比べて有利かつ改善された特性を有する化合物を見出すことが望ましい。

40

【0229】

「化合物」なる語は、本明細書で用いられる場合、天然で存在するか、または人工的に誘導される化学物質を意味する。化合物は、例えば、ペプチド、ポリペプチド、合成有機分子、天然で存在する有機分子、核酸分子、ペプチド核酸分子、ならびにその成分および誘導体を包含する。

【0230】

本明細書で用いられる場合、「患者」なる語は全ての哺乳類を包含する。

【0231】

50

本明細書で用いられる場合、「対象」なる語は、PAR 4 アнтаゴニストを用いる治療で利益を受ける可能性のあるヒトまたはヒト以外の哺乳類をいう。例示である対象として、循環器疾患の危険因子を有するどの年代のヒトも、あるいは循環器疾患の一の病歴を既に経験している患者が挙げられる。一般的な危険因子として、以下に限定されないが、年齢、男性、高血圧、喫煙または喫煙歴、トリグリセリドの上昇、総合コレステロールまたはLDLコレステロールの上昇が挙げられる。

【0232】

ある実施態様において、対象は、二元性PAR 1 / PAR 4 血小板受容体のレポーターを有する種である。本明細書で用いられる場合、「二元性PAR 1 / PAR 4 血小板受容体のレポーター」なる語は、対象が血小板でまたはその先駆体でPAR 1 およびPAR 4 を発現することを意味する。二元性PAR 1 / PAR 4 血小板受容体のレポーターを有する例示である対象として、ヒト、ヒト以外の霊長類、およびモルモットが挙げられる。

10

【0233】

他の実施態様において、対象は、二元性PAR 3 / PAR 4 血小板受容体のレポーターを有する種である。本明細書で用いられる場合、「二元性PAR 3 / PAR 4 血小板受容体のレポーター」なる語は、対象が血小板でまたはその先駆体でPAR 3 およびPAR 4 を発現することを意味する。二元性PAR 3 / PAR 4 血小板受容体のレポーターを有する例示である対象として、げっ歯類、ウサギが挙げられる。

【0234】

本明細書で用いられる場合、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療を包含し、(a) 病態を阻害すること、即ち、その進行を停止させること；および／または(b) 病態を軽減すること、即ち、病態の退縮を引き起こすことを包含する。

20

【0235】

本明細書で用いられる場合、「予防(prophylaxisまたはprevention)」は、臨床的病態が出現する可能性を低減させることを目的とした哺乳類、特にヒトにおける亜臨床的病態の予防的治療にまで及ぶ。患者は、一般的な集団に比べて臨床的病態に罹患するリスクを増大させることが分かっている因子に基づき、予防的治療のために選択される。「予防」的治療は、主に(a) 一次予防および(b) 二次予防に分類できる。一次予防は、臨床的病態を呈していない対象における治療と定義され、それに対して二次予防は、同じまたは類似の臨床的病態の2回目の出現を予防するものとして定義される。

30

【0236】

本明細書で用いられる場合、「リスクの軽減」は、臨床的病態の発症率を低下させる治療にまで及ぶ。一次および二次予防の治療それ自体がリスクの軽減の例である。

【0237】

「治療上の有効量」は、PAR 4 を阻害および／または拮抗し、および／または本明細書で列挙される障害を予防もしくは治療するために単独でまたは併用して投与された場合に効果的である本発明の化合物の量を包含すると意図される。併用に適用される場合、該語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかどうかで予防または治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量をいう。

40

【0238】

「血栓症」なる語は、本明細書で用いられる場合、血管が供給する血液により、血管内で、組織の虚血または梗塞を引き起こし得る血栓が形成されること、または存在することをいう。「塞栓形成」なる語は、本明細書で用いられる場合、血流によりその堆積拠点に運搬された凝血塊または異物による動脈の突然の遮断をいう。「血栓塞栓形成」なる語は、本明細書で用いられる場合、血流によりその形成場所から運搬されて別の血管を塞ぐ血栓性物質による血管の閉塞をいう。「血栓塞栓性障害」なる語は、「血栓性」および「塞栓性」障害(上と同義)を含意する。

【0239】

50

「血栓塞栓性障害」なる語は、本明細書で用いられる場合、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系または脳血管血栓塞栓性障害、および心臓チャンパーまたは末梢血液循環における血栓塞栓性障害を含む。「血栓塞栓性障害」なる語はまた、本明細書で用いられる場合、限定されないが、不安定狭心症もしくは他の急性冠症候群、心房細動、初回もしくは再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血栓症を促進する人工物の表面に血液を曝露する操作に由来する血栓症から選択される特定の障害を含む。医療用インプラントまたはデバイスは、限定されないが、補綴弁、人工弁、留置カテーテル、ステント、血液酸素付加装置、シャント、動脈ライン、心臓補助装置および人工心臓もしくは心腔、ならびに血管移植片を包含する。該操作は、限定されないが、心肺バイパス術、経皮的冠動脈形成術、および血液透析である。別の実施態様において、「血栓塞栓性障害」なる語は、急性冠症候群、脳卒中、深部静脈血栓症、および肺塞栓症を含む。

10

【0240】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイスにより、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝される操作により引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、心房細動、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。

20

【0241】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝される操作により引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。

30

【0242】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、再発性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝される操作により引き起こされる血栓症から選択される）の二次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、心房細動および静脈血栓症から選択される）の二次予防のための方法を提供する。

40

【0243】

「脳卒中」なる語は、本明細書で用いられる場合、総頸動脈、内頸動脈、または脳内動脈における閉塞性血栓により起こる塞栓性脳卒中またはアテローム血栓性脳卒中をいう。

【0244】

血栓症が血管の閉塞（例えば、バイパス手術後の）および再閉塞（例えば、経皮的冠動脈形成術中または後の）を含むことに留意する。血栓塞栓性障害は、限定されないが、ア

50

テローム性動脈硬化症、外科手術または外科合併症、長期に亘る安静、心房細動、後天性血栓素因、癌、糖尿病、薬物療法またはホルモンの作用、および妊娠合併症の病状により引き起こされることもある。

【0245】

血栓塞栓性障害は、頻繁に、アテローム性動脈硬化症の患者と関連付けられる。アテローム性動脈硬化症の危険因子は、限定されないが、男性であること、年齢、高血圧、脂質障害、糖尿病を包含する。アテローム性動脈硬化症の危険因子は、同時に、アテローム性動脈硬化症の合併症、即ち、血栓塞栓性障害の危険因子である。

【0246】

同様に、心房細動は、頻繁に、血栓塞栓性障害と関連付けられる。心房細動およびそれに続く血栓塞栓性障害の危険因子として、循環器疾患、リウマチ性心疾患、非リウマチ性僧帽弁疾患、高血圧性循環器疾患、慢性肺疾患、ならびに多岐にわたる多種の心臓異常および甲状腺中毒症が挙げられる。

10

【0247】

糖尿病は、頻繁に、アテローム性動脈硬化症および血栓塞栓性障害と関連付けられる。一般的な2型糖尿病の危険因子は、限定されないが、家族歴、肥満、運動不足、人種／民族性、これまでの空腹時血糖異常または糖負荷試験異常、妊娠糖尿病の病歴もしくは「大きな赤ん坊」の分娩歴、高血圧、低HDLコレステロール、および多嚢胞性卵巣症候群を包含する。

【0248】

20

血栓症は、種々の型の腫瘍、例えば、膵臓癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、消化器悪性腫瘍、およびホジキン病または非ホジキンリンパ腫と関連付けられる。近年の研究により、血栓症を患う患者における癌の頻度が一般集団において特定の型の癌の頻度を反映することが示唆された (Levitan, N.ら、*Medicine (Baltimore)*, 78(5):285-291 (1999); Levine M.ら、*N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W.ら、*JAMA*, 293(6):715-722 (2005))。即ち、男性で血栓症に伴う最も多い癌は前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍および肺癌であり、女性では、乳癌、卵巣癌、および肺癌である。癌患者において観察される静脈血栓塞栓形成 (VTE) 速度は著しく高い。異なる型の腫瘍の間で変動するVTE速度は、患者集団の選択と関連している可能性が最も高い。血栓症のリスクのある癌患者は、以下の危険因子：(i) 癌がある段階にあること (即ち、転移の存在)、(ii) 中心静脈カテーテルの存在、(iii) 外科手術および化学療法を含む抗癌療法、(iv) ホルモン類および抗血管新生薬のいずれかまたは全てを有する可能性がある。故に、進行した腫瘍の患者に、ヘパリンまたは低分子量ヘパリンを投与し、血栓塞栓性障害を予防することは臨床現場で一般的に行われることである。多くの低分子量ヘパリン製剤がこの目的のためにFDAに認可されている。

30

【0249】

「医薬組成物」なる語は、本明細書で用いられる場合、少なくとも1つの治療上または生物学的に活性な薬剤を含有し、患者への投与に適するいずれの組成物をも意味する。これらの製剤のいずれも、当該分野にて周知かつ許容される方法により調製され得る。例えば、Gennaro, A.R.ら、*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000)を参照のこと。

40

【0250】

本発明は、PAR4と結合し、PAR4切断および／またはシグナル伝達を阻害する化合物 (本明細書にて「PAR4アンタゴニスト」または「治療用化合物」と称される) を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0251】

この開示での化合物は、錠剤、カプセル剤 (それぞれ、徐放性製剤または放出遅延製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤および乳剤といった経口用剤形で投与することができる。それらはまた、静脈内 (ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形の全て製剤学分野の当業者に周知である投与剤

50

形を用いて投与することができる。それらはそれ自体のみで投与されてもよいが、通常、投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

【0252】

P A R 4 アンタゴニストの好ましい用量は生物学的に活性な用量である。生物学的に活性な用量は、P A R 4 の切断および／またはシグナル伝達を阻害し、抗血栓作用を有するであろう用量である。P A R 4 アンタゴニストは、P A R 4 の活性を、未処理の対照レベルよりも下に少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または100%以上上げる能力を有することが望ましい。血小板中のP A R 4 のレベルは、例えば、受容体結合アッセイ、血小板凝集、血小板活性化アッセイ（例えば、F A C S によるp-セレクチン発現）、ウエスタンまたはE L I S A 分析（P A R 4 切断感受性抗体を用いる）を含む、当該分野で既知のいずれの方法でも測定される。あるいは、P A R 4 の生物学的活性は、P A R 4 により惹起される細胞シグナル伝達を評価すること（例えば、カルシウム動員または他の第二メッセンジャーアッセイ）で測定される。

10

【0253】

ある実施態様において、P A R 4 化合物の治療上の有効量は、好ましくは、約100 mg/kg未満、50 mg/kg、10 mg/kg、5 mg/kg、1 mg/kg、または1 mg/kg未満である。より好ましい実施態様において、P A R 4 化合物の治療上の有効量は5 mg/kg未満である。最も好ましい実施態様において、P A R 4 化合物の治療上の有効量は1 mg/kg未満である。有効な用量は、当業者により理解されるように、投与経路および賦形剤の利用に応じて変化する。

20

【0254】

本発明の化合物は、適切な経鼻用ベヒクルを局所的に用いた経鼻投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮経路で投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与される場合、用量の投与は、当然のことながら、用量レジメンを通して断続的ではなく連続的なものとなる。

【0255】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤等に基づき、一般的な製剤学的基準に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物において投与される。

30

【0256】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形における経口投与では、活性薬物成分は経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、シュクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせられ；液剤の剤形の経口投与では、経口薬物成分は任意の経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせられる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色料もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベーターラクトースといった天然糖、トウモロコシ甘味料、天然もしくは合成ゴム（アカシア粘液、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等である。これらの投与剤形に用いられる滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。崩壊剤は、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。

40

【0257】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞、および多重膜小胞などのリポソーム送達システムの剤形において投与することができる。リポソームは、コレステロ

50

ール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から調製することができる。

【0258】

本発明の化合物はまた、標的を設定可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと組み合わせてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンである。さらに、本発明の化合物は、薬物の放出制御の達成に有用な一連の生体分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセター

10

【0259】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含有してもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該医薬組成物の総重量に基づき約0.5-95重量%の量において存在する。

【0260】

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等を含有してもよい。同様の希釈剤を用いて圧縮錠を製造できる。錠剤およびカプセル剤は共に、薬物の長時間に亘る持続的放出を提供する徐放性製剤として製造されてもよい。圧縮錠は、任意の不快感をマスクし、錠剤を外界から保護するために糖衣またはフィルムコーティングされてもよく、あるいは、胃腸管における選択的な崩壊のために腸溶性コーティングが施されてもよい。

20

【0261】

経口投与用の液体剤形は患者の承諾を受けやすくするために着色料および香料を含有し得る。

【0262】

一般的に、水、適切な油脂、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖の溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口用溶液の適切な担体である。非経口投与用溶液は、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要な場合、緩衝物質を含んでもよい。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの酸化防止剤は、単独でまたは組み合わせるかのいずれかで、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAナトリウムも用いられる。さらに、非経口用溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルーパラベン、およびクロロブタノールなどの保存剤を含んでもよい。

30

【0263】

適切な医薬的担体は、この分野のスタンダードなテキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載される。

【0264】

本発明の化合物を投与するのに有用な代表的医薬剤形が以下に説明され得る：

40

【0265】

カプセル剤

標準的なツーピース型ハードゼラチンカプセルであって、その各々に100mgの粉末化活性成分、150mgのラクトース、50mgのセルロース、および6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、多数の単位カプセルを調製しうる。

【0266】

ソフトゼラチンカプセル

活性成分の大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化性油中混合物を調製し、それを容積型ポンプの手段によりゼラチンに注入し、100mgの活性成分を含有するソフトゼ

50

ラチンカプセルを形成する。該カプセルは洗浄し、乾燥させるべきである。

【0267】

錠剤

錠剤は、投与単位が100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgの乳糖を含有するように、一般的操作により調製され得る。適切なコーティング剤を塗布し、嗜好性を向上させ、吸収を遅らせてもよい。

【0268】

分散液

経口投与用の噴霧乾燥分散液は当業者に公知の方法により調製され得る。

10

【0269】

注射液

注射による投与に適する非経口用組成物は、1.5重量%の活性生物を、10容量%のポリエチレングリコールおよび水中に攪拌することにより調製されてもよい。該溶液を塩化ナトリウムで等張にし、滅菌処理に付す。

【0270】

懸濁液

経口投与用の水性懸濁液は、5mLの各々が、100mgの微粉化活性成分、200mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液（U.S.P.）、および0.025mLのバニリンを含有するように調製され得る。

20

【0271】

上記の2種またはそれ以上の第二の別の治療剤が、式I、IAA、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH、IJ、IK、IL、IM、IPまたはIQの化合物、好ましくは実施例の一つより選択される化合物、より好ましくは実施例3～114より選択される化合物と一緒に投与される場合、典型的な一日の投与量および典型的な剤形中の各成分の配合量は、一般に、治療剤を組み合わせる場合の相加または相乗効果を考慮して、治療剤を単独で投与した場合の通常の投与量と比べて減少する。

【0272】

特に、単一の投与単位として投与される場合、組み合わせた活性成分の間で化学的な相互作用がある可能性がある。このため、実施例の化合物と、第二の別の治療剤が単一の投与単位と一緒に合わせられる場合、活性成分は単一の投与単位中で合わせられるが、活性成分の物理的接触は最小限となるように（すなわち、減少するように）、それらは処方される。例えば、一の活性成分は腸溶性とされてもよい。活性成分の一つを腸溶性とすることで、合わせた活性成分の間の接触を最小限に抑えるだけでなく、これらの成分の一つが胃で放出されることなく、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の一つの消化管での放出を制御することも可能である。活性成分の一つは、消化管の至る所で徐放性を示し、組み合わせた活性成分の間の物理的接触を最小限に抑えるのにも供する材料で被覆されてもよい。さらには、該徐放性成分は、この成分の放出が腸でのみ起こるように、付加的に腸溶性とすることもできる。もう一つ別の方法は、活性成分をさらに分離するために、一の成分を徐放性および／または腸溶性ポリマーで被覆し、他の成分を低粘度等級のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのポリマーあるいは当該分野にて既知の他の適当な材料でも被覆するように、組み合わせ生成物を処方することを含む。ポリマーコーティングを用いて他の成分との相互作用に対するさらなるバリアを形成する。

30

40

【0273】

本発明の併用した組成物における成分間の接触を最小限に抑えるこれらの方法ならびに他の方法は、単一の剤形で投与されるか、あるいは別々の剤形であるが、同時に同じ方法で投与されるかにかかわらず、本開示に触れた当業者には容易に明らかとなろう。

【0274】

また、本明細書に開示されるある化合物は、他の化合物の代謝産物として有用であるか

50

もしれない。したがって、一の実施態様において、化合物は、医薬組成物に配合すること
もできる実質的に純粋な化合物として有用であるかもしれず、あるいはその化合物のプロ
ドラッグを投与した後に生成される代謝産物として有用であるかもしれな。一の実施態
様において、一の化合物は、上記の障害を治療するのに有用である代謝産物として有用で
あるかもしれな。

【0275】

本発明のPAR4アンタゴニストの活性は、種々のインビトロアッセイにて測定され得
る。例示としてのアッセイを以下の実施例に示す。

【0276】

FLIPRアッセイは、本発明のPAR4アンタゴニストの活性を測定するための例示
としてのインビトロアッセイである。このアッセイにて、細胞内カルシウム動員はPAR
4アゴニストによりPAR4発現細胞中で誘発され、カルシウム動員をモニターする。例
えば、実施例Aを参照のこと。

【0277】

AYPGKFが既知のPAR4アゴニストである。別のPAR4アゴニストがH-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂である。以下の実施例Bに示されるように、H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂がFLIPRアッセイにおいてPAR4アゴニストとして確認された。約180種の化合物のIC₅₀の対照比較を、AYPGKF対H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂を用いて行った。その結果は2つのアッセイの間で強い相関性を示した。また、H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂は、AYPGKFと比べて、FLIPRアッセイにて、AYPGKFのEC₅₀よりも10倍低いEC₅₀の改善されたアゴニスト活性を有する。H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂は当業者に周知の方法を用いて合成され得る。

【0278】

FLIPRアッセイは、PAR1およびPAR4の両方を発現する細胞株にて、アゴニ
スト活性またはPAR1アンタゴニスト活性を試験するカウンタースクリーンとしても使
用され得る。PAR1アンタゴニスト活性は、化合物の、PAR1アゴニストペプチドで
あるSFLLRNまたは他のPAR1アゴニストペプチドにより誘発されるカルシウム動
員を阻害する能力により試験され得る。

【0279】

本発明の化合物は、実施例Cに示されるように、ガンマートロンビンにより誘発される
血小板凝集を阻害するその能力についてインビトロにて試験し得る。アルファートロン
ビンのタンパク質分解産物であるガンマートロンビンは、もはやPAR1と相互作用せず、
PAR4を選択的に切断かつ活性化する(Soslau, G.ら、「Unique pathway of thrombin-
induced platelet mediated by glycoprotein Ib」, J. Biol. Chem., 276:21173-21183
(2001))。血小板凝集は96ウェルのマイクロプレート凝集アッセイフォーマットにて
、または標準的血小板凝集測定装置を用いてモニターし得る。凝集アッセイは、化合物の
、PAR4アゴニストペプチド、PAR1アゴニストペプチド、ADP、またはトロンボ
キサンアナログU46619により誘発される血小板凝集を阻害することの選択性を試験
するのに利用され得る。

【0280】

実施例Dはアルファートロンビン誘発性血小板凝集アッセイである。アルファートロン
ビンはPAR1およびPAR4の両方を活性化する。本発明の選択的PAR4アンタゴニ
スト、実施例13の血小板凝集を阻害する活性は、標準的な光学血小板凝集測定装置を用
いて測定した。アルファートロンビン誘発性血小板凝集の実施例13による阻害を図1お
よび2に示す。そのデータは、PAR4アンタゴニストが単独で血小板凝集を効果的に阻

10

20

30

40

50

害しうることを示す。PAR4アンタゴニストによる血小板の阻害度は、PAR1アンタゴニストについて以前に記載される程度に少なくとも相当するものである。

【0281】

実施例Eは組織因子誘発性血小板凝集アッセイである。このアッセイの条件は血栓形成の間の生理学的事象を真似るものである。このアッセイにおいて、ヒトPRPでの血小板凝集は、組織因子およびCaCl₂を添加することで始まった。組織因子、すなわち外因性凝固カスケードの開始剤は、ヒトアテローム性動脈硬化性プラークにて大きく上昇した。血液のアテローム性動脈硬化性部位での組織因子への暴露は、トロンビンの強い産生を引き起こし、閉塞性血栓の形成を誘発する。

【0282】

図1および2は、実施例13の化合物（本発明のPAR4アンタゴニスト）による、ならびにトランス-シンナモイル-Phe(4-F)-Phe(4-グアニジノ)-Leu-Arg-Arg-NH₂（PAR1アンタゴニスト）による、組織因子誘発性血小板凝集の効果的な阻害を示す。PAR1アンタゴニストと同様に、PAR4アンタゴニストも、このアッセイにて、組織因子誘発の血小板凝集を効果的に阻害することを示す。このデータは、本発明のPAR4アンタゴニストがトロンビン介在性血小板凝集を効果的に阻害し、抗血栓剤として供しうることを示す。かくして、PAR4アンタゴニストは、血栓事象の間にトロンビンが介在する血小板の大きな活性化を阻害する、新規な一連の抗血栓剤を意味する。

【0283】

血栓形成を防止する本発明のPAR4アンタゴニストの効能は、種々のインビボアッセイでも測定され得る。本発明のPAR4アンタゴニストの抗血栓剤としての効能を試験する血栓形成および止血実験を提供しうる例示としての哺乳類は、以下に限定されないが、モルモットおよび霊長類を包含する。関連する効能実験として、以下に限定されないが、電解質傷害誘発性頸動脈血栓症、FeCl₃誘発性頸動脈血栓症、および動脈を静脈へつながるシャント血栓症が挙げられる。腎臓(kidney)出血時間、腎臓部に関連する(renal)出血時間および他の出血時間を測定する実験に従って、本発明に記載の抗血栓剤の出血の危険を評価しうる。実施例Gはカニクイザルでのインビボにおける動脈性血栓形成モデルを記載する。本発明の化合物は、この実験で、頸動脈の電解質傷害により誘発される血栓形成を阻害する、該化合物の能力について試験しうる。この実験における効能の証明は、本発明のPAR4アンタゴニストの、血栓塞栓性疾患の治療のための有用性を支持する。

【0284】

アッセイ

材料

1) PAR1およびPAR4アゴニストペプチド

SFFLRは既知の高アフィニティのPAR1選択的アゴニストペプチドである。(Reference: Seiler, S.M., 「Thrombin receptor antagonists」, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22 (3) : 223-232 (1996))。PAR4アゴニストペプチドであるAYPGKFおよびH-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂を合成した。H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂は、AYPGKFと比べて、FLIPRアッセイにて(H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂について8 μMの、およびAYPGKFについて60 μMのEC₅₀)、および洗浄血小板凝集アッセイ(H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂について0.9 μMの、およびAYPGKFについて12 μMのEC₅₀)にて、改善されたPAR4アゴニスト活性を示した。

【0285】

2) PAR4発現細胞

P A R 4 を安定して発現する H E K 2 9 3 細胞を、ヒト F 2 R 2 3 c D N A 発現ベクターをトランスフェクトする標準的方法により、または Athersys Inc. (オハイオ州、クリーブランド) からの R A G E 技法に従って産生し、m R N A を発現する P A R 4 タンパク質発現に基づいて選択した。これらの細胞が P A R 4 アゴニストペプチド誘発の細胞内カルシウム上昇に対して機能的応答を示すことを F L I P R (登録商標) (Fluorometric Imaging Plate Reader; Molecular Devices Corp.) を用いて明らかにした。これらの細胞は内因性 P A R 1 を発現し、P A R 1 アゴニストペプチドでの刺激に対してカルシウムシグナルを惹起しうる。細胞をダルベッコ修飾イーグル培地 (D M E M) (インビトロジェン、カリフォルニア州、カールスバッド)、1 0 % F B S、1 % P S G、3 μ g / m l のプロマイシンおよび 2 5 n M メトトレキセート) 中 3 7 $^{\circ}$ C、5 % C O ₂ で増殖させた。

10

【0286】

3) 血小板に富む血漿 (P R P) の調製

ヒト血液を血液 (9 m l) に付き 1 m l の割合の 3 . 8 % クエン酸ナトリウム中に集めた。1 7 0 g で 1 4 分間遠心分離に付すことで血小板に富む血漿を単離した。

【0287】

4) 洗浄血小板 (W P) の調製

ヒト血液を血液 (1 0 m l) に付き 1 . 4 m l の割合の A C D (8 5 m M クエン酸トリナトリウム、7 8 m M クエン酸、1 1 0 m M D - グルコース、p H 4 . 4) 中に集めた。1 7 0 g で 1 4 分間遠心分離に付すことで P R P を単離し、1 3 0 0 g で 6 分間遠心分離に付すことで血小板をさらにペレット状にした。1 m g / m l のウシ血清アルブミンを含有する A C D (1 0 m l) でペレットを 1 回洗浄した。ペレットをタイロード緩衝液 (1 3 7 m M N a C l、2 m M K C l、1 . 0 m M M g C l ₂、1 m M C a C l ₂、5 m M グルコース、2 0 m M H E P E S p H 7 . 4) に約 2 . 5 x 1 0 ⁸ / m l で再懸濁させた。

20

【0288】

実施例 A

P A R 4 発現性 H E K 2 9 3 細胞での F L I P R アッセイ

本発明の P A R 4 アンタゴニストの活性を、P A R 4 を発現する細胞にて、F D S S 6 0 0 0 (日本、浜松ホトニクス) を用いてフルオー 4 で H - A l a - P h e (4 - F) - P r o - G l y - T r p - L e u - V a l - L y s - A s n - G l y - N H ₂ 誘発の細胞内カルシウム動員をモニター観察することにより試験した。アゴニスト活性および P A R 1 アンタゴニスト活性についてのカウンタースクリーンも行った。簡単には、H E K 2 9 3 E B N A P A R 4 クローン 2 0 6 6 4 . 1 J 細胞を、実験の前に、ポリー D - リジンをコーティングした 3 8 4 ウェルの黒色透明底部プレートに 2 4 時間置いた (Greiner Bio-One、ノースカロライナ州、モンロー)。細胞を 2 0 0 0 0 細胞 / ウェルで 2 0 μ l の成長培地に置き、3 7 $^{\circ}$ C、5 % C O ₂ で一夜インキュベートした。アッセイの際に、培地を 4 0 μ l の 1 x ハンク緩衝生理食塩水溶液 (H B S S) (1 0 m M H E P E S を含む) と交換し、アゴニスト測定のために F D S S 上で、1 x H B S S 緩衝液で希釈した 2 0 μ l の試験化合物を種々の濃度で、および 0 . 6 7 % の D M S O を最終濃度で加えた。次に、細胞を室温で 3 0 分間インキュベートし、つづいてアンタゴニスト測定のために F D S S 上で 2 0 μ l のアゴニストペプチドを添加した。該アッセイにおける E C ₅₀ (H - A l a - P h e (4 - F) - P r o - G l y - T r p - L e u - V a l - L y s - A s n - G l y - N H ₂ について約 2 . 5 μ M、および S F F L R R について 6 0 0 n M) での応答を保証するのに、アゴニストペプチド、H - A l a - P h e (4 - F) - P r o - G l y - T r p - L e u - V a l - L y s - A s n - G l y - N H ₂ を P A R 4 アンタゴニストスクリーンについて、または S F F L R R を P A R 1 カウンタースクリーンについてルーチンのに試験した。

30

40

【0289】

実施例 B

50

H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ の PAR4 アゴニストとしての検証

H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ が PAR4 アゴニストであることを FLIPR アッセイにて検証するのに、約 180 個の化合物の IC₅₀ の対照比較を、AYPGKF と H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ とを対比して用いて行った。結果は 2 つのアッセイの間に強い相関性を示した (スピアマンの順位相関係数 $r_{ho} = 0.7760$ 、 $p < 0.0001$)。HEK293 細胞での FLIPR アッセイの関連性を、洗浄血小板アッセイとの直接アッセイ連結性により確認した。AYPGKF FLIPR アッセイからの約 200 個の化合物の IC₅₀ 値は、AYPGKF の洗浄血小板凝集アッセイから由来の値と強い相関関係があった (スピアマンの順位相関係数 $r_{ho} = 0.836$ 、 $p < 0.0001$)。同様の結果が、FLIPR と、洗浄血小板のデータ (H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ を用いる) とを比較することで得られた。

10

【0290】

実施例 C

ガンマトロンビン誘発性血小板凝集アッセイ

本発明の化合物の、ガンマトロンビンによって誘発される血小板凝集の阻害能を、96 ウェルのマイクロプレート凝集アッセイフォーマットにて試験した。簡単に言えば、PRP または洗浄血小板懸濁液 (100 μ l) を種々の濃度の化合物と共に室温で 5 分間プレインキュベートした。凝集が約 10–50 nM ガンマトロンビン (Haematologic Technologies、バーモント州、エセックス・ジャンクション) で始まり、それを日々滴定して、80% の血小板凝集を達成した。レフルダン (Berlex、ニュージャージー州、モントビル) を該ガンマトロンビンに加え、残りのアルファトロンビン汚染によって誘発される PAR1 活性を防止した。次に、プレートを 37°C のモレキュラー・デバイス (Molecular Devices) (カリフォルニア州、サニーベール) SPEC TRAMAX (登録商標) プラス・プレート・リーダ (Plus Plate Reader) に置いた。プレートを最初に 405 nm で読み取る前に 10 秒間混合し、15 分間までの各読み取りの間に 50 秒間混合した。データを SOFTMAX (登録商標) 4.7.1 ソフトウェアを用いて収集した。プレートには、未処理の対照サンプル (OD_{max} として供し、その一方で血小板不含緩衝液は OD_{min} であった) も含まれている。血小板凝集は 100% の凝集値である OD_{min} から OD_{max} を差し引くことにより決定された。実験サンプルでは、最小値から観察された透過率を減じ、次に 100% 凝集値と比べ、その凝集% を決定した。IC₅₀ 値は Excel Fit ソフトウェアを用いて決定する。

20

30

【0291】

凝集アッセイは、PAR1 に対して SFFLR を、コラーゲン受容体に対してコラーゲン (Chrono-Log、ペンシルベニア州、ハバートアウン) を、P2Y₁ および P2Y₁₂ に対して ADP を、およびトロンボキサン受容体に対して U46619 (Cayman Chemical、アナーバー、ミシガン州) を用いることで、他の血小板受容体に対する化合物の選択性を試験した。

40

【0292】

実施例 D

アルファトロンビン誘発性血小板凝集アッセイ

PAR4 アンタゴニスト (実施例 13) 化合物の、アルファトロンビンにより誘発される血小板凝集の阻害能を、ヒト洗浄血小板を用いて試験した。実施例 13 を洗浄血小板と一緒に 20 分間プレインキュベートした。1.5 nM のアルファトロンビン (Haematologic Technologies、バーモント州、エセックス・ジャンクション) を、1000 rpm の攪拌速度の洗浄血小板 (300 μ l) に添加することで凝集を開始させた。光学凝集測定装置 (Optical Aggregometer) (Chrono-Log、ペンシルベニア州、ハバートアウン) を用いて

50

血小板凝集をモニター観察し、6分での曲線下面積（AUC）を測定した。IC₅₀をベヒクル対照を0%阻害として用いて計算した。図1は、1.5 nMのアルファトロンビンにより誘発されるヒト洗浄血小板の、実施例13の化合物を0 nM、3 nM、100 nMおよび300 nMの量で利用する、経時的な凝集阻害%を示す。1.5 nMのアルファトロンビンを用いて誘発される血小板凝集を実施例13で阻害するIC₅₀は、11 nMであると計算された（図2）。

【0293】

実施例E

組織因子誘発性血小板凝集アッセイ

PARR1またはPARR4アンタゴニストの、内因性トロンビンにより誘発される血小板凝集の阻害能は、組織因子を用いる凝集アッセイにて試験され得る。CaCl₂および組換えヒト組織因子を添加することにより凝集が始まり、それが血漿中の血液凝固経路を活性化することでトロンビンの生成がもたらされる。コーン・トリプシン阻害剤（Haematologic Technologies、バーモント州、エセックス・ジャンクション）などの抗凝血剤を50 μg/mlで、およびPEFABLOC（登録商標）FG（Centerchem、コネティカット州、ノーウォーク）もサンプルに加え、実験の間のフィブリン血塊形成を防止した。血小板凝集を光学凝集測定装置またはインピーダンス凝集測定装置を含む標準的な装置類を用いてモニター観察する。

【0294】

実施例F

以下の表は、本発明の種々の化合物を用い、FLIPRおよび血小板凝集アッセイ（PRPアッセイ）で試験して得られる結果を示す。上記に示されるように、FLIPRアッセイである、インビトロアッセイは、実施例Aに記載されるように試験される化合物のPARR4アンタゴニスト活性を測定する。PRPでのγ-トロンビン誘発性血小板凝集アッセイは、実施例Cに記載されるように試験される化合物のPARR4アンタゴニスト活性を測定する。

10

20

【表 17-1】

表 1

実施例番号	PAR4 FLIPR アッセイ (IC ₅₀ , nM)
1	1.06
2	4.35
3	3.08
4	9.35
5	2.36
6	1.86
7	1.29
8	1.69
9	1.26
10	3.55
11	3.66
12	3.76
13	1.74
14	1.53
15	6.40
16	67.00
17	3.78
18	3.50
19	2.42
20	8.54
21	7.34
22	23.56
24	6.31
25	2.04
27	4.29
32	0.57

10

20

30

40

50

【表 17-2】

表 1

実施例番号	PAR4 FLIPR アッセイ (IC ₅₀ , nM)
33	0.67
34	0.48
35	0.49
36	0.38
37	0.36
38	0.68
39	0.53
40	0.47
41	8.68
42	1.05
43	0.60
44	1.21
45	1.03
46	1.64
47	0.69
48	1.03
49	2.02
50	1.88
51	1.19
52	0.56
53	1.48
54	1.47
55	0.69
56	0.74
57	1.66
58	1.22
59	4.81
60	4.18

10

20

30

40

50

【表 17-3】

表 1

実施例番号	PAR4 FLIPR アッセイ (IC_{50} , nM)
61	1.00
62	0.84
63	4.04
65	1.08
66	0.57
67	4.54
68	3.37
70	1.48
71	0.50
72	7.19
73	2.18
74	1.57
75	2.14
76	6.66
77	2.18
78	0.95
80	3133
81	22.13
82	1.32
83	0.39
84	65.01
85	1.49
86	0.56
87	1.11
88	1.10
89	0.79
90	4.91
91	9.05

10

20

30

40

50

【表 17-4】

表 1

実施例番号	PAR4 FLIPR アッセイ (IC ₅₀ , nM)
92	0.72
93	0.71
94	2.21
95	0.69
96	0.23
97	0.36
98	0.29
99	48.66
100	0.76
101	0.92
102	0.72
103	1.39
104	0.85
105	1.06
106	1.59
107	1.09
108	1.43
109	0.45
110	0.41
111	0.23
112	0.36
113	0.35
114	0.31

10

20

30

【表 18】

表 2

実施例番号	PRP アッセイ (ガンマトロンビン IC ₅₀ , nM)
2	4459.00
13	4.91
18	68.19
23	628.80
26	970.30
28	24.55
29	93.41
30	124.60
31	49.90
32	2773.00
40	2.86
48	65.88
53	3.63
59	2670.00
60	81.35
63	2426.00
64	489.70
68	2230.00
69	13.08
71	3.61
81	4996.00
93	105.10
97	2.97
98	1.67
100	1.80
110	87.64

10

20

30

【0295】

実施例 G

カニクイザルでの電解障害誘発性頸動脈血栓形成実験

健康なカニクイザルをこの実験に用いる。これらのサルは他の薬物動態的および薬力学的実験よりリタイヤしており、少なくとも4週間の洗い出し期間がある。

40

【0296】

実験当日に、化合物またはベヒクルを実験の1～2時間前に経口投与する。次に、サルに、0.2 mg/kgのアトロピン、5 mg/kgのTELAZOL（登録商標）（チレタミン/ゾラゼパム）および0.1 mg/kgのヒドロモルフォンを筋肉内投与することで落ち着かせ、気管内チューブの設置を容易にする。流体投与のために静脈内カテーテルを左橈側皮静脈に取り付け、脱水を防止する。次に動物に吸入麻酔剤、イソフルラン（効果を発揮するまで1～5%）および酸素を投与し、換気を行い、サーモスタット制御の加熱パッド上に置き、体温を37℃に維持する。イソフルランおよび酸素を吸入させて手術用プレーンで全身麻酔を維持する。左上腕動脈にカニューレを挿入し、血圧および心拍数

50

を記録する。血圧および心拍をモニター観察し、正常な生命兆候を維持する。

【0297】

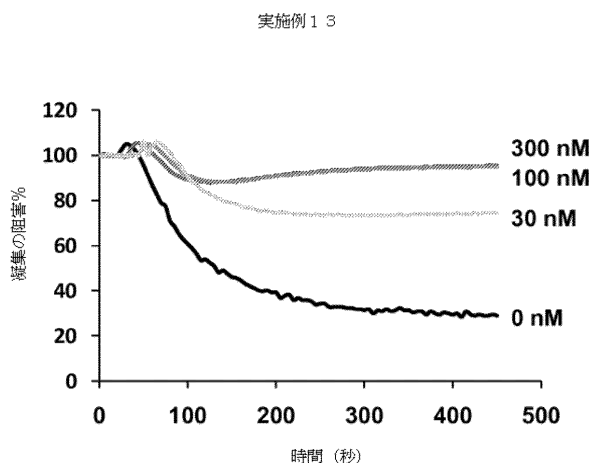
サルでの頸動脈血栓形成実験は、Wongら（Wong, P.C.ら、「Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis」, J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2002)）に記載されるように、ウサギでの動脈血栓形成に基づく。血栓形成は、ステンレス製の外部双極電極を用いて頸動脈に5分間、10mAで電気刺激することにより誘発される。頸動脈の血液流を適当な大きさのTRANSONIC（登録商標）フロープローブおよびTRANSONIC（登録商標）血管周囲フローメータ（TS420モデル、Transonic Systems Inc.、ニューヨーク州、イサカ）で測定する。90分間にわたって連続して記録し、血栓形成誘発の閉塞をモニター観察する。統合された頸動脈の血流を血流-時間曲線下面積で測定する。それは、仮に対照となる血流が90分間連続して維持されるとするならばもたらされるであろう、対照となる全頸動脈血流の%として表される。さらに、損傷した動脈からの血栓を取りだし、秤量した紙上に2回プロットして残りの流体を除去して秤量する。

【0298】

本明細書に開示の実施態様が上記の目的を実現するのに十分に適するものであるのは明らかであるが、多くの修飾および他の実施態様も当業者により実行に移され则认为られ、添付する特許請求の範囲は、本発明の真性な精神および範囲内にある、かかる修飾および実施態様をすべて含むことを意図とするものである。

【図1】

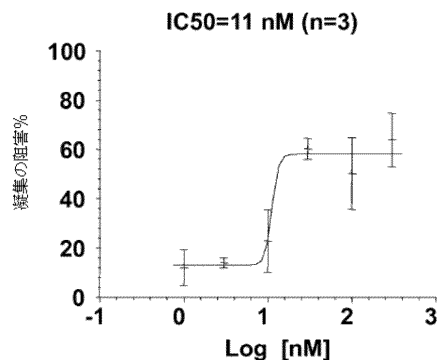
図1 1.5 nM アルファートロンビンにより誘発されるヒト洗浄血小板凝集



【図2】

図2. 血小板凝集の阻害用量応答曲線

実施例13



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 P 9/10

- (74)代理人 100126778
弁理士 品川 永敏
- (74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖
- (74)代理人 100156100
弁理士 西野 満
- (72)発明者 エルドン・スコット・ブリーストリー
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ショシャナ・エル・ポージー
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 フランソワ・トランブレイ
カナダ、エイチ3ティ・1ジェイ4、ケベック、モントリオール、エドゥアールーモンブティ・ブ
ールヴァール2900番、ユニヴェルシテ・ドゥ・モントリオール内
- (72)発明者 アラン・マーテル
カナダ、エイチ3ティ・1ジェイ4、ケベック、モントリオール、エドゥアールーモンブティ・ブ
ールヴァール2900番、ユニヴェルシテ・ドゥ・モントリオール内
- (72)発明者 アンヌ・マリニエ
カナダ、エイチ3ティ・1ジェイ4、ケベック、モントリオール、エドゥアールーモンブティ・ブ
ールヴァール2900番、ユニヴェルシテ・ドゥ・モントリオール内
- (72)発明者 アール・マイケル・ローレンス
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マイケル・エム・ミラー
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2011/074658 (WO, A1)
特開昭54-157564 (JP, A)
特開昭61-152681 (JP, A)
特表2011-511019 (JP, A)

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

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)