

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-533206

(P2017-533206A)

(43) 公表日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 235/30 (2006.01)</b>	C O 7 D 235/30	B 4 C O 6 3
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	4 C O 8 4
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 H O 0 6
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-522146 (P2017-522146)  
 (86) (22) 出願日 平成27年10月21日 (2015.10.21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年6月14日 (2017.6.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/074374  
 (87) 国際公開番号 W02016/062770  
 (87) 国際公開日 平成28年4月28日 (2016.4.28)  
 (31) 優先権主張番号 14190067.0  
 (32) 優先日 平成26年10月23日 (2014.10.23)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

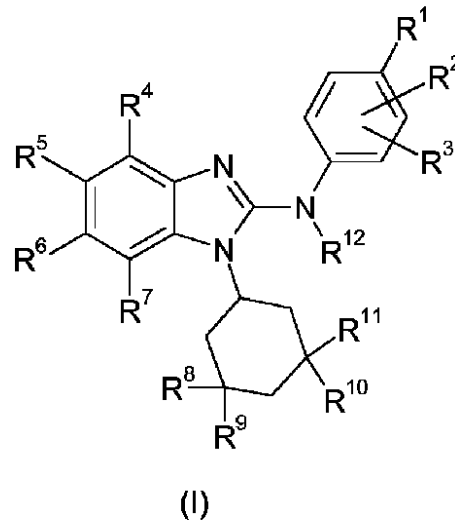
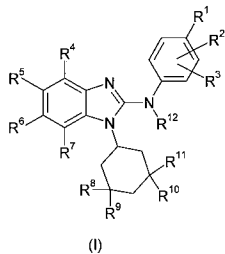
(71) 出願人 514298139  
 バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル  
 シャフト  
 ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー  
 シュトラーセ・178  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉  
 (74) 代理人 100133400  
 弁理士 阿部 達彦  
 (72) 発明者 ハートムート・レーヴィンケル  
 ドイツ・10961・ベルリン・ブリュッ  
 ヒャーシュトラーセ・13

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍の治療のためのmidh1阻害剤としての1-シクロヘキシル-2-フェニルアミノベンゾイミダゾール

(57) 【要約】

本発明は、一般式(1)：



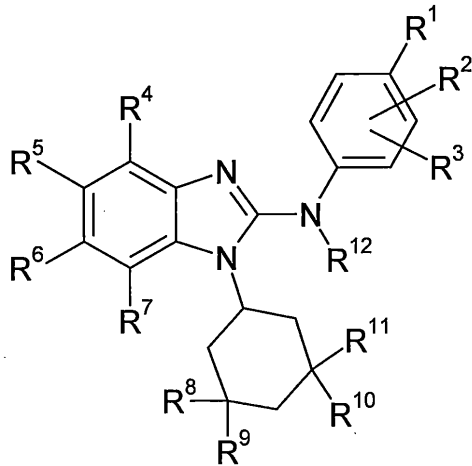
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、本明細書において定義される通りである)のベンゾイミダゾール-2-アミン、前記化合物を調製する方法、前記化合物の調製に有用な中間化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに疾患、特に、新生物の治療または予防法のための医薬組成物を製造するための、唯一の薬剤としての、または他の活性成分と組み合わせたの前記化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



(I)

(式中、

$R^1$  は、ハロゲン原子、または：

$C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、シアノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S - および ( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表し；

$R^2$  は水素原子を表し；

$R^3$  は水素原子を表し；

$R^4$  は水素原子を表し；

$R^5$  は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；ここで、前記基は、

ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_2 - C_6 - アルケニル) -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_1 - C_6 - アルコキシ) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_2 - C_6 - アルケニル) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_1 - C_6 - アルコキシ) -$ 、( $C_1 - C_6 - アルキル$ ) - S -、( $C_1 - C_6 - アルキル$ ) - S(=O) -、( $C_1 - C_6 - アルキル$ ) - S(=O)<sub>2</sub> -、( $C_1 - C_6 - ハロアルキル$ ) - S -、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

$R^6$  は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_6$  - アルキルおよび $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表し；

$R^7$  は水素原子を表し；

$R^8$  は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択され；

$R^{12}$  は水素原子を表し；

$R^{13}$  は、水素原子、または $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、HO - ( $C_2 - C_6$  - アルキル) - および ( $C_1 - C_3$  - アルコキシ) - ( $C_2 - C_6$  - アルキル) - から選択される基を表し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、HO - ( $C_2 - C_6$  - ア

ルキル) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、H<sub>2</sub>N - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル)N(H) (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、4員環~6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、フェニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - およびヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - から互いに無関係に選択され；

ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-C(=O)OR<sup>13</sup>および-C(=O)NH<sub>2</sub>から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換され；

あるいは

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、これらが結合している窒素原子と共に4員環~6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；

前記4員環~6員環ヘテロシクロアルキルは、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲンおよびシアノから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；

または、前記4員環~6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換され；

R<sup>16</sup>は、水素原子、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、HO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、HO - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル) -、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、フェニル、ヘテロアリールおよび4員環~6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；

ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-C(=O)OR<sup>13</sup>および-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換され；

R<sup>17</sup>は、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>およびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシから選択される基を表す。)

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル) - S - および(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルコキシおよび(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す、請求項1または2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

R<sup>5</sup>が、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトロ、R<sup>13</sup>O -、R<sup>13</sup>S -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S(=O) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル) - S -、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

10

20

30

40

50

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>5</sup>が、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトロ、R<sup>13</sup>O -、R<sup>13</sup>S -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ) -、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル) - S -、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル) - S(=O) -、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル) - S -、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

10

ここで、前記ヘテロアリール基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項6】

R<sup>5</sup>が、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、R<sup>13</sup>O -、-C(=O)OR<sup>13</sup>および-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項7】

R<sup>5</sup>が、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、R<sup>13</sup>O -、-C(=O)OR<sup>13</sup>および-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項8】

R<sup>6</sup>が、水素原子またはハロゲン原子あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシから選択される基を表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>6</sup>が、水素原子またはメチル基を表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>8</sup>がメチル基を表し、R<sup>9</sup>が水素原子を表し、R<sup>10</sup>がメチル基を表し、かつR<sup>11</sup>がメチル基を表す、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>8</sup>がメチル基を表し、R<sup>9</sup>がメチル基を表し、R<sup>10</sup>がメチル基を表し、かつR<sup>11</sup>がメチル基

50

を表す、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>13</sup>が、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル基を表す、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルから互いに無関係に選択される、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R<sup>14</sup>が水素原子を表し、かつR<sup>15</sup>が水素原子を表す、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1S,5S)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

3-[2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]安息香酸、

3-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)安息香酸、

3-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1S,5S)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)安息香酸、

4-[2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]安息香酸、

4-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)安息香酸、

4-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1S,5S)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)安息香酸、

5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1S,5S)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1S,5S)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)

10

20

30

40

50

) フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

3 - [2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ベンズアミド、

3 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンズアミド、

3 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50



, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンズアミド、

メチル4 - [2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ベンゾアート、

メチル4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンゾアート、

メチル4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンゾアート、

N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {4 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル} - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチ

10

20

30

40

50



ル)フェニル]-1-[ (1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾ  
イミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメチ  
ル)フェニル ] - 1 - [ ( 1S, 5S ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾ  
イミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ] - 1 - ( 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2  
- アミン、

5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ] - 1 - [ ( 1R, 5R ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ] - 1 - [ ( 1S, 5S ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミ  
ダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラ  
メチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] - 1H - ベンゾイ  
ミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラ  
メチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] - 1H - ベンゾイ  
ミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] -  
1 - ( 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] -  
1 - [ ( 1R, 5S ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2  
- アミン、

5 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] -  
1 - [ ( 1S, 5R ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2  
- アミン、

1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル )  
- N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミ  
ン、

5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テ  
トラメチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] - 1H - ベン  
ゾイミダゾール - 2 - アミン、

6 - メチル - 5 - ( 5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 - ( 3, 3, 5  
, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )フェニル ] - 1  
H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメ  
トキシ )フェニル ] - 1 - ( 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾ  
ール - 2 - アミン、

5 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメ  
トキシ )フェニル ] - 1 - [ ( 1R, 5R ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベ  
ンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメ  
トキシ )フェニル ] - 1 - [ ( 1S, 5S ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベ  
ンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - ( 3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )  
フェニル ] - 1 - ( 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2  
- アミン、

5 - ( 3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ )

10

20

30

40

50

フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]フェノール、

2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)フェノール、

2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)フェノール、

2, 6 - ジメチル - 4 - [2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]フェノール、

2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)フェノール、

2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル)フェノール、

5 - (3 - エトキシ - 5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3 - エトキシ - 5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1R, 5R) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - (3 - エトキシ - 5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(1S, 5S) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン、

5 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび

5 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 3 - オール、

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項16】

一般式(VI)：

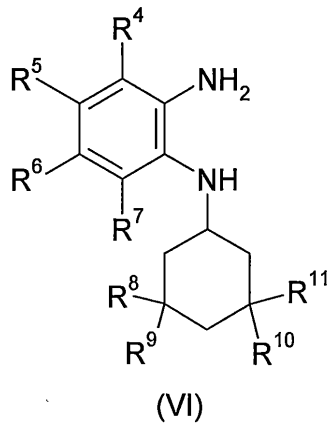
10

20

30

40

## 【化 2】

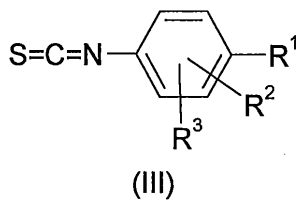


10

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物のために定義した通りである)の中間化合物を、

一般式(Ⅲ)：

## 【化 3】

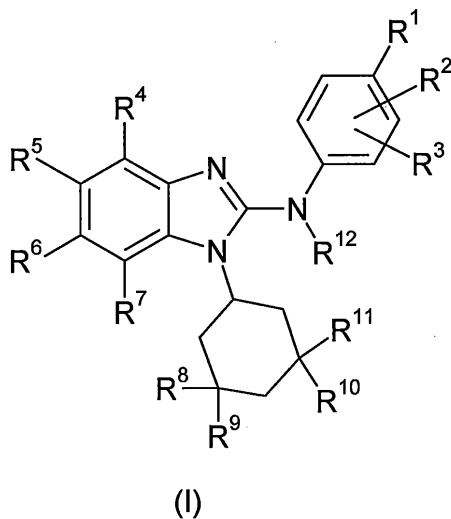


20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物のために定義した通りである)の化合物と反応させ、

それによって、一般式(Ⅰ)：

## 【化 4】



40

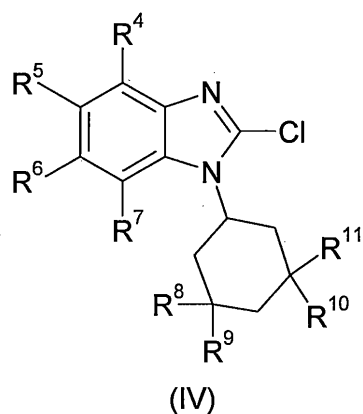
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物のために定義した通りである)の化合物を与えるステップを含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物を調製する方法。

## 【請求項 17】

50

一般式 (IV) :

【化 5】

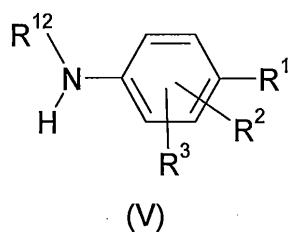


10

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の中間化合物を、

一般式 (V) :

【化 6】



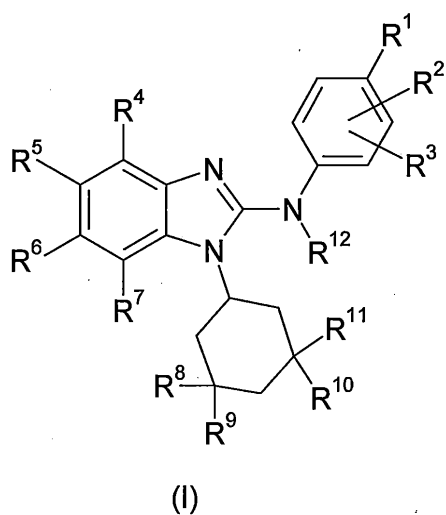
20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^{12}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物と反応させ、

それによって、一般式 (I) :

30

【化 7】



40

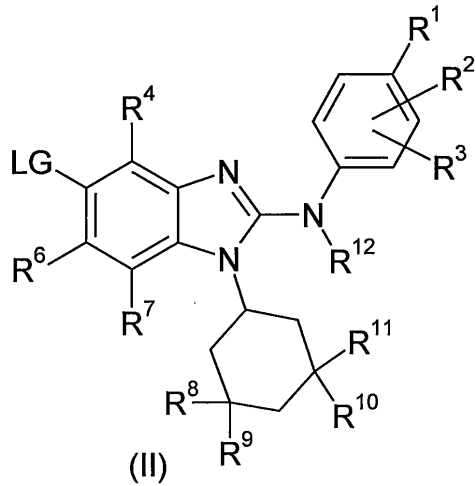
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物を与えるステップを含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法。

50

【請求項 18】

一般式 (II) :

【化 8】



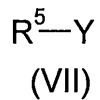
10

(式中、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りであり、LGは、脱離基、好ましくはハロゲン原子、より好ましくは臭素原子である) の中間化合物を、

20

一般式 (VII) :

【化 9】

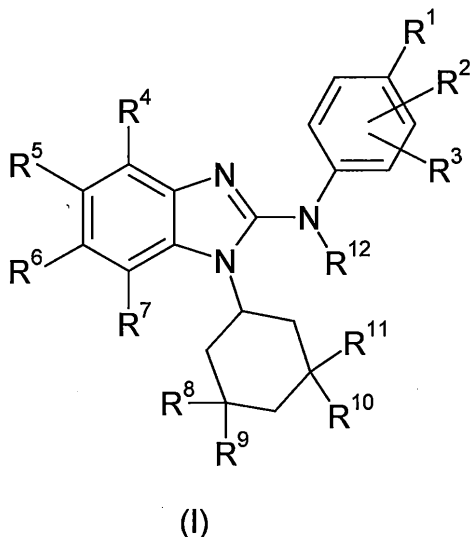


(式中、 $R^5$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りであり、Yは、ボロン酸基、ボロン酸基のエステル、MIDAボロナートおよびホウフッ化カリウムを含む、パラジウム触媒カップリング反応を可能にする基である) の化合物と反応させ、

30

それによって、一般式 (I) :

【化 10】



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、請求項1から15

50

のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物のために定義した通りである)を与えるステップを含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物を調製する方法。

【請求項19】

疾患の治療または予防法における使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項20】

請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物、および医薬として許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

10

【請求項21】

- 請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物から選択される1つまたは複数の第1の活性成分、および  
- 化学療法抗癌剤から選択される1つまたは複数の第2の活性成分  
を含む医薬組み合わせ。

【請求項22】

疾患の予防法または治療のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の使用。

20

【請求項23】

疾患の予防法または治療のための医薬の調製のための請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の使用。

【請求項24】

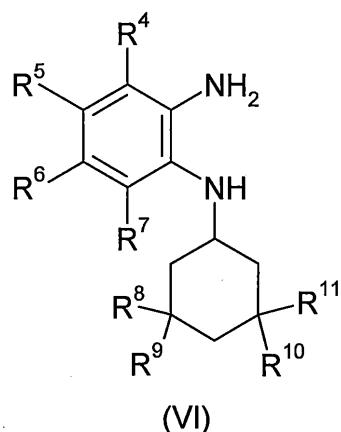
前記疾患が、制御されていない細胞成長、増殖および/もしくは生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患であり、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/もしくは生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の前記疾患が、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはこれらの転移である、請求項19、22または23に記載の使用。

30

【請求項25】

請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(Ⅰ)の化合物の調製のための、一般式(VI)：

## 【化 1 1】



10

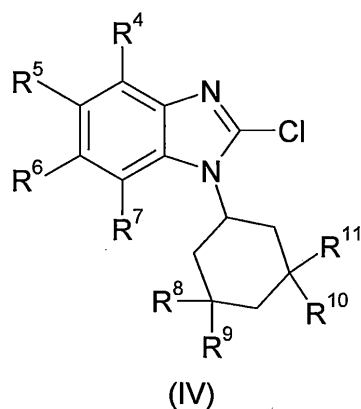
(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物の使用。

## 【請求項 2 6】

請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物の調製のための、一般式(IV)：

20

## 【化 1 2】



30

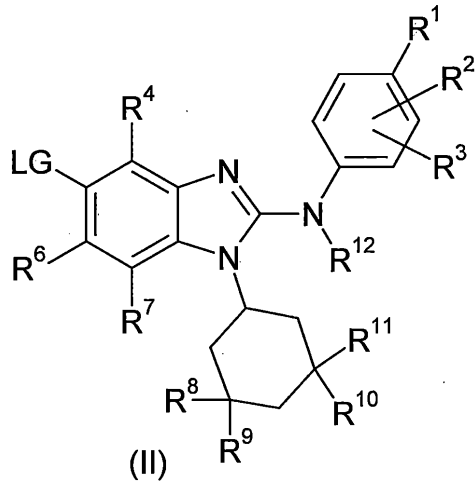
(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物の使用。

## 【請求項 2 7】

請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物の調製のための、一般式(II)：

40

## 【化 1 3】



10

(式中、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、請求項1から15のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りであり、LGは、脱離基、好ましくはハロゲン原子、より好ましくは臭素原子である)の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、本明細書において記述および定義される一般式(1)のベンゾイミダゾール-2-アミン化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物の調製に有用な中間化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに疾患、特に、新生物の治療または予防法のための医薬組成物を製造するための、唯一の薬剤としての、または他の活性成分と組み合わせての前記化合物の使用に関する。

## 【背景技術】

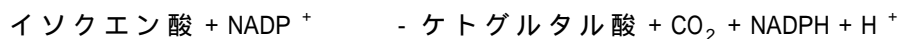
## 【0002】

本発明は、変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ(isocitratdehydrogenase)1(mIDH1 R132H)を阻害する化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、疾患の治療または予防法のための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用、ならびに前記化合物の調製において有用な中間化合物に関する。

30

## 【0003】

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)は、イソクエン酸を $\alpha$ -ケトグルタル酸に変換する、細胞代謝において重要な酵素であり、異なる電子受容体の利用により定義される2つのサブグループに属する。そのうちの2つ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1および2は、電子受容体としてNADP(+ )を利用する。TCAサイクル、例えば、以下の反応の不可欠な部分として、IDH1は細胞質内およびペルオキシソーム内に、IDH2はミトコンドリア内にある：



40

## 【0004】

いずれの酵素もホモダイマーとして作用する。

## 【0005】

神経膠腫、急性骨髄性白血病(AML)、軟骨肉腫、胆管細胞癌、黒色腫、前立腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫およびその他を含むさまざまな腫瘍実体において、IDH1またはIDH2は特異なアミノ酸位置で変異している(Balss J. Acta Neuropathol. 2008 Dec ; 16 (6) : 597 - 602, Mardis ER, N Engl J Med. 2009 Sep 10 ; 361 (11) : 1058 - 66, Amary MF, J Pathol. 2011 Jul ; 224 (3) : 334 - 43, Borger DR, Oncologist. 2012 ; 17 (1) : 72 - 9, Shibata T, Am J Pathol. 2011 Mar ; 178 (3) : 1395 - 402, Ghiam AF, Oncogene. 2012 Aug 16 ; 31 (33) : 3826, Cairns RA, Blood. 2012 Feb 23 ; 119 (8) : 190

50



1 - 3)。この変異は常にヘテロ接合性かつ相互排他的である。これらの点変異の大部分は、酵素（主体的2 - オキソグルタル酸配位）、例えば、IDH1R100、IDH1R132、IDH1G97およびIDH2R140、IDH2R172の触媒ドメイン中の重要な位置で見ついている（Dang L. , Nature , 2009 Dec 10 ; 462 ( 7274 ) : 739 - 44）。神経膠腫では、すべての非原発性膠芽腫の70%超がIDH1変異しており、IDH1変異型腫瘍の92.7%において、アルギニンがヒスチジンにより置換されていた（IDH1R132H）。（Hartmann C , Acta Neuropathol . 2009 Oct ; 118 ( 4 ) : 469 - 74）。

【 0 0 0 6 】

これらの触媒残基における野生型アミノ酸の置換は、酵素の新形質の活性（neomorphic activity）につながり、 $\alpha$ -ケトグルタル酸をR - 2 - ヒドロキシグルタル酸（2 - HG）に変換する。2 - HGは代謝老廃物であるが、癌代謝物でもあり、腫瘍発生に寄与すると考えられている（Dang L. , Nature , 2009 Dec 10 ; 462 ( 7274 ) : 739 - 44）。2 - HGは、正常細胞内では非常に低いレベルでしか産生されないが、IDH変異を持つ細胞は、高いレベルの2 - HGを産生する。IDH変異を持つ腫瘍内でも多量の2 - HGが見ついている。IDH変異は、高い2 - HGレベルを有する他の障害、例えば、超生理的レベルの2 - HG（2 - HG尿症）を特徴とするまれな神経代謝性障害の患者でも記述されている（Kranendijk M , Science . 2010 Oct 15 ; 330 ( 6002 ) : 336）。

【 0 0 0 7 】

したがって、IDH変異およびその新形質の活性の障害は、腫瘍および他のIDH変異関連の障害のための可能性のある療法治療の選択肢となる。

【 0 0 0 8 】

国際公開第02 / 092575号パンフレットは、輸血など、膜融合関連事象の阻害剤としてのベンゾイミダゾール化合物に関する。

【 0 0 0 9 】

国際公開第03 / 007945号パンフレットおよび国際公開第02 / 04425号パンフレットは、とりわけ、RNA依存性RNAポリメラーゼの阻害剤としてのベンゾイミダゾール化合物に関する。

【 0 0 1 0 】

国際公開第2009 / 059214号パンフレットは、A 結合ベンゾイミダゾール誘導体に関する。

【 0 0 1 1 】

国際公開第2008 / 153701号パンフレットは、KSPキネシン活性の阻害剤としてのベンゾイミダゾール化合物に関する。

【 0 0 1 2 】

国際公開第2005 / 121132号パンフレットは、抗HCV効果を有する縮合複素環式化合物に関する。

【 0 0 1 3 】

欧州特許出願公開第0385850号明細書には、心血管疾患および十二指腸潰瘍の治療のためのベンゾイミダゾール誘導体およびアザベンゾイミダゾール誘導体が開示されている。

【 0 0 1 4 】

国際公開第00 / 32578号パンフレットには、ビトロネクチン受容体拮抗剤としてのベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

【 0 0 1 5 】

国際公開第2004 / 085425号パンフレットには、とりわけ、VEGFR / KDR阻害活性を有するベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

【 0 0 1 6 】

欧州特許出願公開第1810677号明細書には、GPR40受容体機能調節物質としてのベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

【 0 0 1 7 】

欧州特許出願公開第1069124号明細書には、ORL1受容体アゴニストとしての2 - ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾリルアミン化合物が開示されている。

【0018】

国際公開第2010/034796号パンフレットには、エイコサノイドおよびグルタチオン (gluthathione) 代謝系統における膜結合 (membrane-associated) タンパク質に属する酵素の阻害剤としてのベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

【0019】

国際公開第2009/116074号パンフレットには、カンナビノイド調節物質としての置換ベンゾイミダゾールが開示されている。

【0020】

国際公開第03/074515号パンフレットには、TIE-2阻害剤および/またはVEGFR-2阻害剤としてのベンゾイミダゾール誘導体が開示されている。

10

【0021】

国際公開第2005/044793号パンフレットには、とりわけ、CRF受容体拮抗剤としてのベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

【0022】

国際公開第2006/099379号パンフレットには、セクレターゼ阻害剤としてのベンザゾール誘導体が開示されている。

【0023】

国際公開第2010/100249号パンフレットには、とりわけ、ミクロソームプロスタグランジンE2合成酵素-1の阻害剤としてのベンゾイミダゾール化合物が開示されている。

20

【0024】

しかし、上述の最先端技術には、本明細書において定義される本発明の一般式(1)の特定の置換ベンゾイミダゾール化合物、あるいは、本明細書において記述および定義され、以下で「本発明の化合物」と呼ぶその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物、あるいはそれらの薬理活性は記述されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0025】

【特許文献1】国際公開第02/092575号パンフレット

30

【特許文献2】国際公開第03/007945号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/04425号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2009/059214号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2008/153701号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2005/121132号パンフレット

【特許文献7】欧州特許出願公開第0385850号明細書

【特許文献8】国際公開第00/32578号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2004/085425号パンフレット

【特許文献10】欧州特許出願公開第1810677号明細書

【特許文献11】欧州特許出願公開第1069124号明細書

40

【特許文献12】国際公開第2010/034796号パンフレット

【特許文献13】国際公開第2009/116074号パンフレット

【特許文献14】国際公開第03/074515号パンフレット

【特許文献15】国際公開第2005/044793号パンフレット

【特許文献16】国際公開第2006/099379号パンフレット

【特許文献17】国際公開第2010/100249号パンフレット

【非特許文献】

【0026】

【非特許文献1】Balss J著、Acta Neuropathol. 2008 Dec; 116(6): 597-602

【非特許文献2】Mardis ER著、N Engl J Med. 2009 Sep 10; 361(11): 1058-66

50

- 【非特許文献 3】Amary MF 著、J Pathol . 2011 Jul ; 224 ( 3 ) : 334 - 43  
 【非特許文献 4】Borger DR 著、Oncologist . 2012 ; 17 ( 1 ) : 72 - 9  
 【非特許文献 5】Shibata T 著、Am J Pathol . 2011 Mar ; 178 ( 3 ) : 1395 - 402  
 【非特許文献 6】Ghiam AF 著、Oncogene . 2012 Aug 16 ; 31 ( 33 ) : 3826  
 【非特許文献 7】Cairns RA 著、Blood . 2012 Feb 23 ; 119 ( 8 ) : 1901 - 3  
 【非特許文献 8】Dang L . 著、Nature , 2009 Dec 10 ; 462 ( 7274 ) : 739 - 44  
 【非特許文献 9】Hartmann C 著、Acta Neuropathol . 2009 Oct ; 118 ( 4 ) : 469 - 74  
 【非特許文献 10】Dang L . 著、Nature , 2009 Dec 10 ; 462 ( 7274 ) : 739 - 44  
 【非特許文献 11】Kranendijk M 著、Science . 2010 Oct 15 ; 330 ( 6002 ) : 336

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0027】

今回、本発明の前記化合物は、驚くべき有利な特性を有することが明らかになり、これは本発明の根源をなす。

【0028】

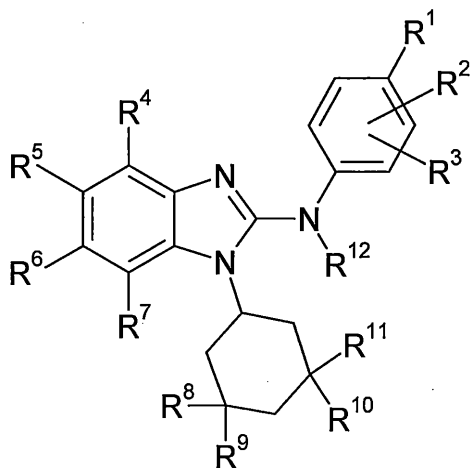
特に、本発明の前記化合物は、変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ ( isocitratdehydrogenase ) 1 ( mIDH1 R132H ) を効果的に阻害することが明らかになっており、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および / または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および / または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および / またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を含む悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍 ( 例えば、退形成性星細胞腫、びまん性星細胞腫、膠芽腫、乏突起膠腫、二次性多形膠芽腫 )、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胆管細胞癌を含む胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および軟骨肉腫を含む肉腫、および / またはこれらの転移の治療または予防法のために使用されてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0029】

第1の態様によれば、本発明は、一般式 ( I ) :

【化 1】



(I)

( 式中、

R<sup>1</sup> は、ハロゲン原子、または :

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコ

10

20

30

40

50

キシ、シアノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-S-および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル)-S-から選択される基を表し；

R<sup>2</sup>は水素原子を表し；

R<sup>3</sup>は水素原子を表し；

R<sup>4</sup>は水素原子を表し；

R<sup>5</sup>は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；ここで、前記基は、

ハロ-、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトロ、R<sup>13</sup>O-、R<sup>13</sup>S-、R<sup>13</sup>OC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、R<sup>13</sup>OC(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル)-、R<sup>13</sup>OC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ)-、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル)-、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-S-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-S(=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-S(=O)<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル)-S-、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

R<sup>6</sup>は、水素原子またはハロゲン原子あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシから選択される基を表し；

R<sup>7</sup>は水素原子を表し；

R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル基を表し；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>

は、水素およびC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルから互いに無関係に選択され；

R<sup>12</sup>は水素原子を表し；

R<sup>13</sup>は、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、HO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-から選択される基を表し；

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>

は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、HO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、H<sub>2</sub>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)N(H)(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、R<sup>13</sup>OC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、4員環~6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-およびヘテロアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-から互いに無関係に選択され；

ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-C(=O)OR<sup>13</sup>および-C(=O)NH<sub>2</sub>から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換され；

あるいは

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>

は、これらが結合している窒素原子と共に4員環~6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；

前記4員環~6員環ヘテロシクロアルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲンおよびシアノから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；

または、前記4員環~6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換され；

R<sup>16</sup>は、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、HO-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

- アルコキシ) - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) - 、フェニル、ヘテロアリーールおよび4員環~6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；

ここで、フェニル基およびヘテロアリーール基は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換され；

$R^{17}$ は、 $-N(R^{14})R^{15}$ および $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表す。) )

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

#### 【0030】

本明細書で述べられる用語は、好ましくは以下の意味を有する。

用語「ハロゲン原子」、「ハロ - (halo - )」または「ハロ - (Hal - )」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素または臭素原子を意味すると理解されるべきである。

#### 【0031】

用語「 $C_1 - C_6$  - アルキル」は、好ましくは、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の一価の飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、1 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、ネオ - ペンチル、1, 1 - ジメチルプロピル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチルまたは1, 2 - ジメチルブチル基、あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。特に、前記基は、1個、2個、3個または4個の炭素原子（「 $C_1 - C_4$  - アルキル」）（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル基）を有し、とりわけ、1個、2個または3個の炭素原子（「 $C_1 - C_3$  - アルキル」）（例えば、メチル、エチル、n - プロピル - またはイソプロピル基）を有する。

#### 【0032】

用語「 $-C_1 - C_8$  - アルキレン - 」は、好ましくは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の二価の飽和炭化水素鎖（または「テザー (tether)」）、例えば、 $-CH_2 -$ （「メチレン」または「 $-C_1$  - アルキレン - 」）あるいは、例えば、 $-CH_2 - CH_2 -$ （「エチレン」または「 $-C_2$  - アルキレン - 」）、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ 、 $-C(H)(CH_3) - CH_2 -$  または  $-C(CH_3)_2 -$ （「プロピレン」または「 $-C_3$  - アルキレン - 」）あるいは、例えば、 $-CH_2 - C(H)(CH_3) - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - C(CH_3)_2 -$ （「ブチレン」または「 $-C_4$  - アルキレン - 」）、「 $-C_5$  - アルキレン - 」、例えば、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ （「n - ペンチレン」）あるいは「 $-C_6$  - アルキレン - 」、例えば、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ （「n - ヘキシレン」）基を意味すると理解される。特に、前記アルキレンテザーは、1個、2個、3個、4個または5個の炭素原子（「 $-C_1 - C_5$  - アルキレン - 」）、とりわけ1個または2個の炭素原子（「 $-C_1 - C_2$  - アルキレン - 」）、あるいは3個、4個または5個の炭素原子（「 $-C_3 - C_5$  - アルキレン - 」）を有する。

#### 【0033】

用語「 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル」は、好ましくは、用語「 $C_1 - C_6$  - アルキル」が上で定義され、1個または複数個の水素原子が、ハロゲン原子によって同一に、または異なるように、すなわち、1個のハロゲン原子が他から独立して置き換えられる、直鎖または分岐鎖の一価の飽和炭化水素基を意味すると理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル基は、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CF_3$ または $CH_2CH_2CF_3$ である。

#### 【0034】

10

20

30

40

50

用語「 $C_1 - C_6$  - アルコキシ」は、好ましくは、用語「 $C_1 - C_6$  - アルキル」が上で定義された、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシまたは*n*-ヘキソキシ基、あるいはその異性体である、式 -O- ( $C_1 - C_6$  - アルキル) の直鎖または分岐鎖の一価の飽和基を意味すると理解されるべきである。

## 【0035】

用語「 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ」は、好ましくは、1個または複数個の水素原子が、ハロゲン原子によって同一に、または異なるように置き換えられる、上で定義された、直鎖または分岐鎖の一価の飽和 $C_1 - C_6$  - アルコキシ基を意味すると理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ基は、例えば、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>または-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

10

## 【0036】

用語「 $C_2 - C_6$  - アルケニル」は、好ましくは、1つまたは複数の二重結合を含み、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子、特に、2個または3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の一価の炭化水素基（「 $C_2 - C_3$  - アルケニル」）を意味すると理解されるべきであり、前記アルケニル基が、1つを超える二重結合を含む場合は、前記二重結合は、互いに隔てられていても、共役していてもよいと理解される。前記アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、ホモアリル、(E)-ブタ-2-エニル、(Z)-ブタ-2-エニル、(E)-ブタ-1-エニル、(Z)-ブタ-1-エニル、ペンタ-4-エニル、(E)-ペンタ-3-エニル、(Z)-ペンタ-3-エニル、(E)-ペンタ-2-エニル、(Z)-ペンタ-2-エニル、(E)-ペンタ-1-エニル、(Z)-ペンタ-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、(E)-ヘキサ-4-エニル、(Z)-ヘキサ-4-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、イソプロペニル、2-メチルプロパ-2-エニル、1-メチルプロパ-2-エニル、2-メチルプロパ-1-エニル、(E)-1-メチルプロパ-1-エニル、(Z)-1-メチルプロパ-1-エニル、3-メチルブタ-3-エニル、2-メチルブタ-3-エニル、1-メチルブタ-3-エニル、3-メチルブタ-2-エニル、(E)-2-メチルブタ-2-エニル、(Z)-2-メチルブタ-2-エニル、(E)-1-メチルブタ-2-エニル、(Z)-1-メチルブタ-2-エニル、(E)-3-メチルブタ-1-エニル、(Z)-3-メチルブタ-1-エニル、(E)-2-メチルブタ-1-エニル、(Z)-2-メチルブタ-1-エニル、(E)-1-メチルブタ-1-エニル、(Z)-1-メチルブタ-1-エニル、1,1-ジメチルプロパ-2-エニル、1-エチルプロパ-1-エニル、1-プロピルビニル、1-イソプロピルビニル、4-メチルペンタ-4-エニル、3-メチルペンタ-4-エニル、2-メチルペンタ-4-エニル、1-メチルペンタ-4-エニル、4-メチルペンタ-3-エニル、

20

30

(E)-3-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-3-エニル、(E)-2-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-3-エニル、(E)-1-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-3-エニル、(E)-4-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-4-メチルペンタ-2-エニル、(E)-3-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-2-エニル、(E)-2-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-2-エニル、(E)-1-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-2-エニル、(E)-4-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-4-メチルペンタ-1-エニル、(E)-3-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-1-エニル、(E)-2-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-1-エニル、(E)-1-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-1-エニル、3-エチルブタ-3-エニル、2-エチルブタ-3-エニル、1-エチルブタ-3-エニル、(E)-3-エチルブタ-2-エニル、(Z)-3-エチルブタ-2-エニル、(E)-2-エチルブタ-2-エニル、(Z)-2-エチルブタ-2-エニル、(E)-1-エチルブタ-2-エニル、(Z)-1-エチルブタ-2-エニル、(E)-3-エチルブタ-1-エニル、(Z)-3-エチルブタ-1-エニル、2-エチルブタ-1-エニル、(E)-1-エチルブタ-1-エニル、(Z)-1-エチルブ

40

50

タ - 1 - エニル、2 - プロピルプロパ - 2 - エニル、1 - プロピルプロパ - 2 - エニル、2 - イソプロピルプロパ - 2 - エニル、1 - イソプロピルプロパ - 2 - エニル、(E) - 2 - プロピルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 2 - プロピルプロパ - 1 - エニル、(E) - 1 - プロピルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 1 - プロピルプロパ - 1 - エニル、(E) - 2 - イソプロピルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 2 - イソプロピルプロパ - 1 - エニル、(E) - 1 - イソプロピルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 1 - イソプロピルプロパ - 1 - エニル、(E) - 3, 3 - ジメチルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 3, 3 - ジメチルプロパ - 1 - エニル、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エテニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニル、ヘキサ - 1, 5 - ジエニルまたはメチルヘキサジエニル基である。特に、前記基はビニルまたはアリルである。

## 【0037】

用語「 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル」は、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含む一価の飽和単環式炭化水素環を意味すると理解されるべきである。前記 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環である。

## 【0038】

用語「 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ」は、用語「 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル」が上で定義された、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ基である、式 - O - ( $C_3 - C_6$  - シクロアルキル) の一価の飽和単環式炭化水素基を意味すると理解されるべきである。

## 【0039】

用語「4員環 ~ 6員環ヘテロシクロアルキル」は、3個、4個または5個の炭素原子ならびにO、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NHおよびC(=O)から選択される1個または2個のヘテロ原子含有基を含む一価の飽和単環式炭化水素環を意味すると理解されるべきであり；ここで、4員環ヘテロシクロアルキル基は、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NHおよびC(=O)から選択されるただ1個のヘテロ原子含有基を含む。前記4員環 ~ 6員環ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子、または存在する場合は窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りの部分に結合する。

## 【0040】

特に、これらに限定されることなく、前記ヘテロシクロアルキルは、アゼチジニルまたはオキセタニルなどの4員環、あるいはテトラヒドロフラニル、ジオキサソリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニルまたはピラゾリジニルなどの5員環、あるいはテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニルまたはピペラジニルなどの6員環にすることができる。

## 【0041】

用語「ヘテロアリアル」は、好ましくは、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の環原子、特に、5個または6個または9個または10個の原子を有し、同一でも異なってもよい少なくとも1個のヘテロ原子を含む一価の単環式、二環式または三環式の芳香族環構造(「5員環 ~ 14員環ヘテロアリアル」基)を意味すると理解され、前記ヘテロ原子は、酸素、窒素または硫黄などであり、加えて、それぞれの場合において、ベンゾ縮合することができる。特に、ヘテロアリアルは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、アゾシニル、インドリジニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサントニルおよびオキセピニルから選択される。

## 【0042】

10

20

30

40

50

通常、特に述べられていない限り、ヘテロアリアル基には、すべての可能なその異性体の形態、例えば、その位置異性体が含まれる。したがって、いくつかの非制限的で例示的な例について、用語ピリジニルには、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルが含まれ；あるいは、用語チエニルには、チエン-2-イルおよびチエン-3-イルが含まれる。

**【0043】**

本明細書全体にわたって用いられる用語「 $C_1 - C_6$ 」は、例えば、「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル」、「 $C_1 - C_6$ -アルコキシ」または「 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ」の定義の文脈において、1個~6個の有限数の炭素原子、すなわち、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、前記用語「 $C_1 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_1 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ ；特に、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_6$ ；とりわけ、 $C_1 - C_4$ ；「 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル」または「 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ」の場合は、さらにとりわけ、 $C_1 - C_2$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

10

**【0044】**

同様に、本明細書において用いられるとき、本明細書全体にわたって用いられる用語「 $C_2 - C_6$ 」は、例えば、「 $C_2 - C_6$ -アルキル」および「 $C_2 - C_6$ -アルケニル」の定義の文脈において、2個~6個の有限数の炭素原子、すなわち、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味すると理解されるべきである。さらに、前記用語「 $C_2 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_2 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_5$ ；特に、 $C_2 - C_3$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

20

**【0045】**

さらに、本明細書において用いられるとき、本明細書全体にわたって用いられる用語「 $C_3 - C_6$ 」は、例えば、「 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル」の定義の文脈において、3個~6個の有限数の炭素原子、すなわち3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、前記用語「 $C_3 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_3 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_5 - C_6$ ；特に、 $C_3 - C_6$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

30

**【0046】**

用語「置換される (substituted)」は、指定された原子上の1個または複数個の水素が、示した群から選択されたもので置き換えられることを意味する。ただし、現状での指定された原子の通常のコバレンス結合価を超えず、置換によって安定な化合物になるものとする。置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせによって安定な化合物になる場合にのみ許容される。

**【0047】**

用語「任意選択で置換される (optionally substituted)」は、指定された基 (group、radical) または部分 (moiety) での任意選択の置換を意味する。

**【0048】**

置換基が、例えば、( $C_1 - C_4$ -アルコキシ) - ( $C_1 - C_4$ -アルキル) - の場合のように、1つを超える部分から構成される場合、置換基の始めまたは終わりにあるハイフンは、分子の残りの部分との結合点を示す。

40

**【0049】**

環構造置換基は、例えば、環構造上の利用可能な水素を置換する、芳香族または非芳香族の環構造に結合した置換基を意味する。

**【0050】**

本明細書において用いられるとき、用語「1つまたは複数 (one or more)」は、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の定義において、「1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ、特に、1つ、2つ、3つまたは4つ、とりわけ、1つ、2つまたは3つ、さらにとりわけ、1つまたは2つ」を意味すると理解される。

50



## 【0051】

本明細書において用いられるとき、用語「脱離基」は、結合電子を持つ安定化学種として化学反応において置換される原子または原子の群を指す。好ましくは、脱離基は、ハロ、特に、クロロ、プロモまたはヨード、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ、(4-プロモベンゼン)スルホニルオキシ、(4-ニトロベンゼン)スルホニルオキシ、(2-ニトロベンゼン)スルホニルオキシ、(4-イソプロピルベンゼン)スルホニルオキシ、(2,4,6-トリイソプロピルベンゼン)スルホニルオキシ、(2,4,6-トリメチルベンゼン)スルホニルオキシ、(4-tert-ブチルベンゼン)スルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシおよび(4-メトキシベンゼン)スルホニルオキシを含む群から選択される。

10

## 【0052】

本発明はまた、本発明の化合物のすべての適した同位体変種も含む。本発明の化合物の同位体変種は、少なくとも1個の原子が同じ原子番号を有するが、通常または主として天然に存在する原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられた化合物と定義される。本発明の化合物に取り込むことができる同位体の例には、 $^2\text{H}$ (デューテリウム)、 $^3\text{H}$ (トリチウム)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ など、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体が含まれる。本発明の化合物の特定の同位体変種、例えば、 $^3\text{H}$ または $^{14}\text{C}$ などの1つまたは複数の放射性同位体が組み込まれたものは、薬剤および/または基質組織の分布調査において有用である。トリチウム標識した同位体および炭素14、すなわち、 $^{14}\text{C}$ の同位体は、それらの調製および検出性を容易にするために特に好ましい。さらに、デューテリウムなどの同位体での置換によって、より大きな代謝安定性の結果生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボでの半減期の増大、または必要用量の低減がもたらされることがあり、したがって、場合によっては好ましい。本発明の化合物の同位体変種は一般的に、例示的方法などによって当業者に既知の従来手順によって、または適した試薬の適切な同位体変種を使用して以下の実施例に記載される調製によって調製することができる。

20

## 【0053】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味すると見なされる。

30

## 【0054】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、有用な程度の純度までの反応混合物からの単離、および効果的な治療薬への処方に耐える十分に堅牢な化合物を意味する。

## 【0055】

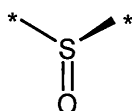
本発明の化合物は任意選択で、所望の各種置換基の位置および特性に応じて、1つまたは複数の不斉中心を含む。不斉炭素原子は、(R)または(S)配置で存在し、不斉中心が単一の場合はラセミ混合物、不斉中心が複数の場合はジアステレオマー混合物を生じる。特定の例では、所与の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換芳香族環を結合する中心結合まわりの回転が制限されることにより、非対称性が存在してもよい。

40

## 【0056】

本発明の化合物は任意選択で、例えば、\*が、分子の残りの部分が結合することができる原子を示す構造：

## 【化2】



50

の不斉スルホキシド基などの不斉硫黄原子を含む。

【0057】

また、環上の置換基は、シス形またはトランス形のいずれかで存在してもよい。すべてのこのような配置（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。）が本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0058】

好ましい化合物は、望ましい生物活性をもたらす化合物である。本発明の化合物の分離された純粋な、または部分的に精製された異性体および立体異性体あるいはラセミ混合物またはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。このような物質の精製および分離は、当技術分野において既知の標準的な技術によって実現することができる。

10

【0059】

光学異性体は、従来工程によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性な酸または塩基を用いるジアステレオ異性体塩の生成、あるいは共有結合性ジアステレオマーの生成によって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、それらの物理的および/または化学的な違いに基づいて、当技術分野において既知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別再結晶により、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次いで、光学活性な塩基または酸は、分離されたジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体を分離するための別の工程は、従来誘導体化あり、またはなしで、エナンチオマーを最大限に分離するために最も適切に選ばれたキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）を使用するものである。適したキラルHPLCカラムはDaicelにより製造されており、例えば、数ある中で、Chiracel ODおよびChiracel OJがすべて日常的に選択可能である酵素分離もまた、誘導体化あり、またはなしで有用である。本発明の光学活性な化合物も同じく、光学活性な出発材料を利用してキラル合成により得ることができる。

20

【0060】

異なるタイプの異性体を互いに特定するために、IUPAC規則セクションEを参照する（Pure Appl Chem 45, 11 - 30, 1976）。

【0061】

本発明には、単一の立体異性体として、または前記立体異性体、例えば、任意の比のR-またはS-異性体、あるいはE-またはZ-異性体の任意の混合物として、本発明の化合物のすべての可能な立体異性体が含まれる。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、任意の適した最先端の方法、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどによって実現される。

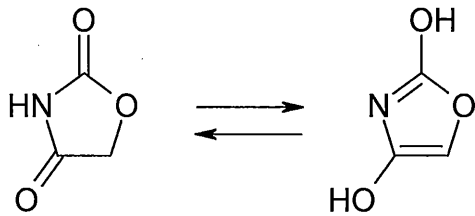
30

【0062】

さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在してもよい。例えば、ヘテロアリール基としてピラゾール部分を含む本発明の任意の化合物は、例えば、1H互変異性体もしくは2H互変異性体、または任意の量の2つの互変異性体の混合物としても存在することができる。あるいは、トリアゾール部分は、例えば、1H互変異性体、2H互変異性体もしくは4H互変異性体、または任意の量の前記1H、2Hおよび4H互変異性体の混合物としても存在することができる。別の実施例は、互変異性体としても存在することができるジヒドロキシオキサゾールに関し、そのうちの2つを下に示す：

40

## 【化3】



## 【0063】

10

本発明には、単一の互変異性体として、または任意の比の前記互変異性体の任意の混合物として、本発明の化合物のすべての可能な互変異性体が含まれる。

## 【0064】

さらに、本発明の化合物はN-オキシドとして存在することができて、これは、本発明の化合物の少なくとも1つの窒素が酸化されていると定義される。本発明には、このようなすべての可能なN-オキシドが含まれる。

## 【0065】

また、本発明は、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬として許容される塩および共沈物など、本明細書に開示されている化合物の有用な形態に関する。

## 【0066】

20

本発明の化合物は、水和物または溶媒和物として存在することができて、ここで、本発明の化合物は、極性溶媒、特に、水、メタノールまたはエタノールを、例えば、化合物の結晶格子の構成要素として含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在してもよい。化学量論的な溶媒和物の場合、例えば、水和物、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-などの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明には、すべてのこのような水和物または溶媒和物が含まれる。

## 【0067】

さらに、本発明の化合物は、遊離型で、例えば、遊離塩基として、または遊離酸として、または双性イオンとして存在することができて、あるいは、塩の形態で存在することができる。前記塩は、有機または無機付加塩の任意の塩、特に、通例薬学で使用される、医薬として許容される任意の有機または無機付加塩でもよい。

30

## 【0068】

用語「医薬として許容される塩」は、本発明の化合物の比較的毒性のない無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts,」J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。

## 【0069】

本発明の化合物の医薬として許容される適した塩は、例えば、鎖内または環内に窒素原子を持つ本発明の化合物の酸付加塩でもよく、例えば、これは、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、二硫酸、リン酸または硝酸など)との酸付加塩、または有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ショウノウ酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホナート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アス

40

50

コルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸など)との酸付加塩など、十分に塩基性である。

【0070】

さらに、十分に酸性である、本発明の化合物の医薬として適切に許容される別の塩はアルカリ金属塩であり、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、あるいは生理学的に許容される陽イオンを与える有機塩基との塩、例えば、N-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リシン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、ソヴァーク塩基 (sovak-base)、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性の窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル(メチル、エチル、プロピルおよびブチルのクロリド、プロミドおよびヨージドなど)、ジアルキルスルファート(ジメチル、ジエチルおよびジブチルのスルファートおよびジアミルスルファートなど)、長鎖ハロゲン化物(デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル(stearyl)のクロリド、プロミドおよびヨージドなど)、アラルキルハロゲン化物(ベンジルおよびフェネチルのプロミドなど)ならびにその他のような薬剤で四級化されてもよい。

10

【0071】

さらに、記載された化合物の酸付加塩は、適切な無機酸または有機酸を用いて、いくつかの既知の方法のいずれかを経て化合物を反応させることにより調製されてもよいことを当業者は理解されよう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、適切な塩基を用いて、さまざまな既知の方法を経て本発明の化合物を反応させることにより調製される。

20

【0072】

本発明には、本発明の化合物のすべての可能な塩が、単一の塩として、または前記の塩の任意の比の任意の混合物として含まれる。

【0073】

本明細書において、特に実験の部においては、中間体および本発明の実施例の合成について、化合物が対応する塩基または酸との塩の形態で述べられるとき、それぞれの調製および/または精製工程によって得られたままの前記塩の形態の厳密な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。

30

【0074】

別段の指定がない限り、化学名または構造式、例えば、「塩酸」、「トリフルオロアセタート」、「ナトリウム塩」または「x HCl」、「x CF<sub>3</sub>COOH」、「x Na<sup>+</sup>」などへの添字は、化学量論的な明細としてではなく、単に塩の形態として理解されるべきである。

【0075】

このことは、記載されている調製および/または精製工程によって、(定義されている場合)化学量論的組成が既知でない溶媒和物(水和物など)として合成中間体および実施例の化合物またはその塩が得られた場合にも同様に適用される。

【0076】

本明細書において用いられるとき、用語「インビボで加水分解性のエステル」は、カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解性のエステル、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解され、元の酸またはアルコールを生成する医薬として許容されるエステルを意味すると理解される。カルボキシに適した医薬として許容されるエステルは、例えば、アルキル、シクロアルキル、および、任意選択で置換フェニルアルキル、特に、ベンジルエステル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル; 1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル; およ

40

50

び、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1 - メトキシカルボニルオキシエチルを含み、本発明の化合物中の任意のカルボキシ基で形成されてもよい。

【0077】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解性のエステルには、リン酸エステルなどの無機エステル、および - アシルオキシアルキルエーテル、およびエステルのインビボでの加水分解の結果、分解して元のヒドロキシ基を与える関連化合物が含まれる。 - アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2,2 - ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシに関するインビボで加水分解性のエステル生成基の選択肢には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよび置換フェニルアセチル、アルコキシカルボニル（炭酸アルキルエステルを与える。）、ジアルキルカルバモイルおよびN - （ジアルキルアミノエチル） - N - アルキルカルバモイル（カルバマートを与える。）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。本発明は、すべてのこのようなエステルを対象を含む。

10

【0078】

さらに、本発明には、本発明の化合物のすべての可能な結晶形または多形が、単一の多形として、または任意の比の1つを超える多形の混合物として含まれる。

本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子、または $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、

$C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、シアノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S - および( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す。)の化合物を対象に含む。

20

【0079】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S - および( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0080】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシおよび( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す。)の化合物に関する。

30

【0081】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、( $C_1 - C_3$  - アルキル) - S - および( $C_1 - C_3$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0082】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシおよび( $C_1 - C_3$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0083】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、エチル、エトキシ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、イソプロピル、イソプロポキシおよび $-OCHF_2$ から選択される基を表す。)の化合物に関する。

40

【0084】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、エチル、エトキシ、 $-OCF_3$ 、イソプロピル、イソプロポキシおよび $-OCHF_2$ から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0085】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)（式中、 $R^1$ は、 $-OCF_3$  および $-OCHF_2$ から選択される基を表す。)の化合物に関する。

50

## 【0086】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^1$ は、エチル、エトキシ、イソプロピルおよびイソプロポキシから選択される基を表す。)の化合物に関する。

## 【0087】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^1$ は、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ および $-CF_3$ から選択される基を表す。)の化合物に関する。

## 【0088】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、

ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_2 - C_6 - アルケニル) -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_1 - C_6 - アルコキシ) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_2 - C_6 - アルケニル) -$ 、 $R^{14}(R^{15})NC(=O) - (C_1 - C_6 - アルコキシ) -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S(=O) -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S(=O)_2 -$ 、 $(C_1 - C_6 - ハロアルキル) - S -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{14})R^{15}$ 、 $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ 、 $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ 、 $-S(=O)_2OR^{13}$ および $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物を対象を含む。

## 【0089】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S(=O) -$ 、 $(C_1 - C_6 - アルキル) - S(=O)_2 -$ 、 $(C_1 - C_6 - ハロアルキル) - S -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

## 【0090】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルキル) - S -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルキル) - S(=O) -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルキル) - S(=O)_2 -$ 、 $(C_1 - C_3 - ハロアルキル) - S -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

## 【0091】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $R^{13}O -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

## 【0092】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $R^{13}O -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個、2個または3個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

## 【0093】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $R^{13}O -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個、2個または3個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、シアノ -、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O$  -、 $R^{13}S$  -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O) -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S -、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドゾリル、インドリル、イソインドリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、アゾシニル、インドリジニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサンテニルおよびオキセピニルから選択される。)の化合物に関する。

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O$  -、 $R^{13}S$  -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O) -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S -、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択される。)の化合物に関する。

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O$  -、 $R^{13}S$  -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{13}OC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_2 - C_6$  - アルケニル) -、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)$  - ( $C_1 - C_6$  - アルコキシ) -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S -、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O) -、( $C_1 - C_6$  - ア

ルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル) - S -、- C(=O)OR<sup>13</sup>、- C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、- C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、- N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、- N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、- N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、- N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、- S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および - S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される。)の化合物に関する。

【0094】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、R<sup>5</sup>は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトロ、R<sup>13</sup>O -、R<sup>13</sup>S -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル) -、R<sup>13</sup>OC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル) -、R<sup>14</sup>(R<sup>15</sup>)NC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S(=O) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル) - S -、- C(=O)OR<sup>13</sup>、- C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、- C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、- N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、- N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、- N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、- N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、- S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および - S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、

1,2 - オキサゾール - 4 - イル、1,3 - オキサゾール - 5 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - ピラゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イル、1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1H - テトラゾール - 5 - イル、1,2,4 - トリアゾール - 3 - イルおよび1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルから選択される。)の化合物に関する。

【0095】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、R<sup>5</sup>は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、R<sup>13</sup>O -、- C(=O)OR<sup>13</sup>および - C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択される。)の化合物に関する。

【0096】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、R<sup>5</sup>は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ハロアルキル、R<sup>13</sup>O -、- C(=O)OR<sup>13</sup>および - C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個、2個または3個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、

チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択される。)の化合物に関する。

10

20

30

40

50



## 【0097】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $R^{13}O$  -、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される。)の化合物に関する。

## 【0098】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $R^{13}O$  -、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される。)の化合物に関する。

## 【0099】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記基は、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ および $-C(=O)NH_2$ から互いに無関係に選択される1個、2個または3個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリール基は、

オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択される。)の化合物に関する。

## 【0100】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^6$ は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_6$  - アルキルおよび $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表す。)の化合物を対象に含む。

## 【0101】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^6$ は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_3$  - アルキルおよび $C_1 - C_3$  - アルコキシから選択される基を表す。)の化合物に関する。

## 【0102】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^6$ は、水素原子または $C_1 - C_3$  - アルキル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0103】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^6$ は、水素原子またはメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0104】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^6$ は水素原子基を表す。)の化合物に関する。

## 【0105】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表す。)の化合物を対象に含む。

## 【0106】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ は $C_1 - C_2$  - アルキル基を表す。)の化合物に関する。

10

20

30

40

50

## 【0107】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ はメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0108】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素および $C_1$ - $C_3$ -アルキルから互いに無関係に選択される。)の化合物を対象を含む。

## 【0109】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素およびメチルから互いに無関係に選択される。)の化合物に関する。

## 【0110】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ は水素原子を表し、 $R^9$ は水素原子を表し、 $R^{10}$ はメチル基を表し、かつ $R^{11}$ はメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0111】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ はメチル基を表し、 $R^9$ は水素原子を表し、 $R^{10}$ はメチル基を表し、かつ $R^{11}$ はメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0112】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^8$ はメチル基を表し、 $R^9$ はメチル基を表し、 $R^{10}$ はメチル基を表し、かつ $R^{11}$ はメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0113】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{13}$ は、水素原子、または $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $HO$ -( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-および( $C_1$ - $C_3$ -アルコキシ)-( $C_1$ - $C_6$ -アルキル)-から選択される基を表す。)の化合物を対象を含む。

## 【0114】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{13}$ は、水素原子、または $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $HO$ -( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-および( $C_1$ - $C_3$ -アルコキシ)-( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-から選択される基を表す。)の化合物を対象を含む。

## 【0115】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{13}$ は、水素原子または $C_1$ - $C_3$ -アルキル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0116】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{13}$ は、水素原子またはメチル基を表す。)の化合物に関する。

## 【0117】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $HO$ -( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-、( $C_1$ - $C_3$ -アルコキシ)-( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $H_2N$ -( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-、( $C_1$ - $C_3$ -アルキル) $N(H)$ ( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-、( $C_1$ - $C_3$ -アルキル) $_2N$ ( $C_2$ - $C_6$ -アルキル)-、 $R^{13}OC(=O)$ -( $C_1$ - $C_6$ -アルキル)-、4員環~6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、フェニル-( $C_1$ - $C_6$ -アルキル)-およびヘテロアリール-( $C_1$ - $C_6$ -アルキル)-から互いに無関係に選択され；

ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、 $C_1$ - $C_3$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $C_1$ - $C_3$ -アルコキシ、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキルオキシ、 $C_1$ - $C_3$ -ハロアルキル、 $C_1$ - $C_3$ -ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)NH_2$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換され；あるいは

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、これらが結合している窒素原子と共に4員環~6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；前記4員環~6員環ヘテロシクロアルキルは、 $C_1$ - $C_3$ -アルキル、 $C_1$ - $C_3$ -ハロアルキル、 $C_1$ - $C_3$ -アルコキシ、 $C_1$ - $C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル

10

20

30

40

50

、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲンおよびシアノから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；または、前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換される。)の化合物を対象に含む。

【0118】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $HO - (C_2 - C_6 - アルキル) -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_2 - C_6 - アルキル) -$ 、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $H_2N - (C_2 - C_6 - アルキル) -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルキル)N(H) - (C_2 - C_6 - アルキル) -$ 、 $(C_1 - C_3 - アルキル)_2N - (C_2 - C_6 - アルキル) -$ 、 $R^{13}OC(=O) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、4員環～6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、フェニル -  $(C_1 - C_6 - アルキル) -$  およびヘテロアリール -  $(C_1 - C_6 - アルキル) -$  から互いに無関係に選択され；

ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)NH_2$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

【0119】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルおよび $C_3 - C_6$  - シクロアルキルから互いに無関係に選択される。)の化合物に関する。

【0120】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択される。)の化合物に関する。

【0121】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ は水素原子を表し、 $R^{15}$ は水素原子を表す。)の化合物に関する。

【0122】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、これらが結合している窒素原子と共に4員環～6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、

$C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲンおよびシアノから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；または、前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

【0123】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、これらが結合している窒素原子と共に4員環～6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、

$C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキルから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；または、前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

【0124】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_6$  - アルキル、 $HO - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $HO - (C_3 - C_6 - シクロアルキル) -$ 、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_6 - アルキル) -$ 、フェニル、ヘテロアリールおよび4員環～6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；ここで、フェニル基およびヘテロアリール基は、

$C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロア

ルキルオキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物を対象を含む。

【0125】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_3$  - アルキル、 $HO - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ 、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $HO - (C_3 - C_6 - シクロアルキル) -$ 、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ 、フェニル、ヘテロアリアルおよび4員環~6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；ここで、フェニル基およびヘテロアリアル基は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

10

【0126】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $HO - (C_3 - C_6 - シクロアルキル) -$ 、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ 、フェニルおよび4員環~6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；ここで、フェニル基は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

20

【0127】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $HO - (C_3 - C_6 - シクロアルキル) -$ 、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキル、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ 、フェニルおよび4員環~6員環ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し；ここで、フェニル基は、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換される。)の化合物に関する。

【0128】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ およびフェニルから選択される基を表す。)の化合物に関する。

30

【0129】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は水素原子を表す。)の化合物に関する。

【0130】

別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{16}$ は、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキルおよび $(C_1 - C_3 - アルコキシ) - (C_1 - C_3 - アルキル) -$ から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0131】

本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{17}$ は、 $-N(R^{14})R^{15}$ および $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表す。)の化合物を対象を含む。

40

【0132】

好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{17}$ は $-N(R^{14})R^{15}$ 基を表す。)の化合物に関する。

【0133】

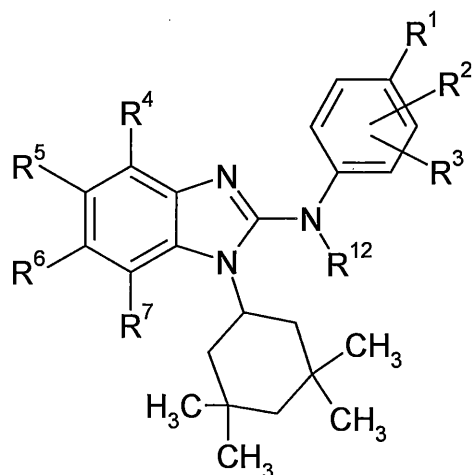
別の好ましい実施形態において、本発明は、上述の一般式(1)(式中、 $R^{17}$ は $C_1 - C_3$  - アルコキシ基を表す。)の化合物に関する。

【0134】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1a)

50

## 【化4】



(1a)

10

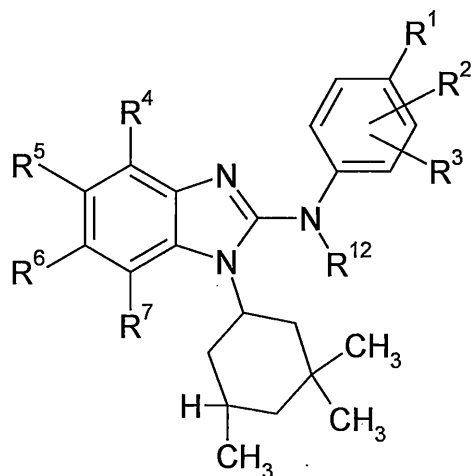
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{12}$ は、前述の実施形態のいずれかにおいて一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物に関する。

## 【0135】

20

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1b)

## 【化5】



(1b)

30

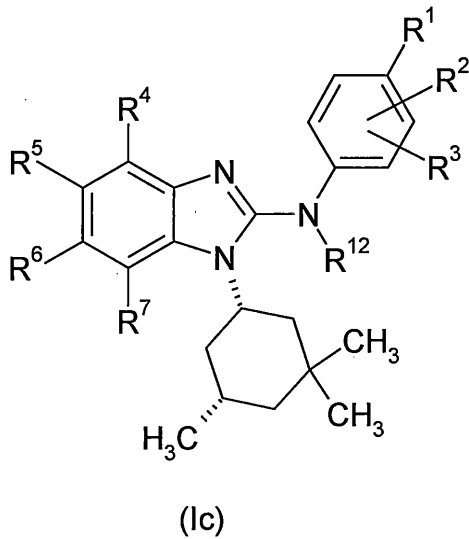
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{12}$ は、前述の実施形態のいずれかにおいて一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物に関する。

40

## 【0136】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1c)

## 【化6】



10

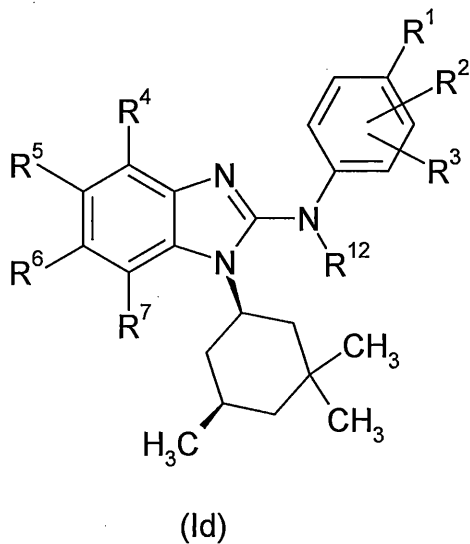
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{12}$ は、前述の実施形態のいずれかにおいて一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物に関する。

## 【0137】

20

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1d)

## 【化7】



30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{12}$ は、前述の実施形態のいずれかにおいて一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の化合物に関する。

40

## 【0138】

また、本発明は、上述の好ましい実施形態の任意の組み合わせに関する理解されるべきである。

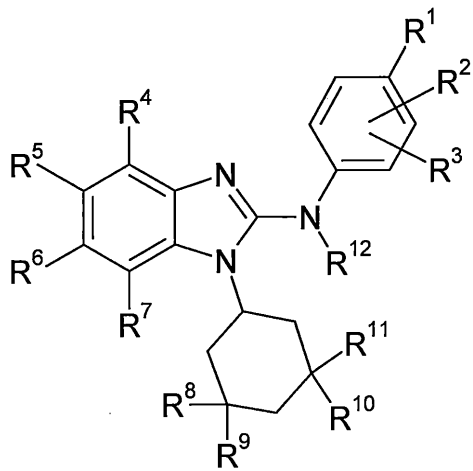
## 【0139】

組み合わせのいくつかの例が以下に記載されている。しかし、本発明はこれらの組み合わせに限定されない。

## 【0140】

好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1)：

## 【化 8】



(I)

(式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子、または $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、シアノ、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-S-および( $C_1 - C_6$ -ハロアルキル)-S-から選択される基を表し；

$R^2$ は水素原子を表し；

$R^3$ は水素原子を表し；

$R^4$ は水素原子を表し；

$R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、

ハロ-、シアノ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、ニトロ、 $R^{13}O-$ 、 $R^{13}S-$ 、 $R^{13}OC(=O)-$ ( $C_1 - C_6$ -アルキル)-、 $R^{13}OC(=O)-$ ( $C_2 - C_6$ -アルケニル)-、 $R^{13}OC(=O)-$ ( $C_1 - C_6$ -アルコキシ)-、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-$ ( $C_1 - C_6$ -アルキル)-、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-$ ( $C_2 - C_6$ -アルケニル)-、 $R^{14}(R^{15})NC(=O)-$ ( $C_1 - C_6$ -アルコキシ)-、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-S-、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-S(=O)-、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-S(=O)<sub>2</sub>-、( $C_1 - C_6$ -ハロアルキル)-S-、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択され；

$R^6$ は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_6$ -アルキルおよび $C_1 - C_6$ -アルコキシから選択される基を表し；

$R^7$ は水素原子を表し； $R^8$ は $C_1 - C_3$ -アルキル基を表し；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$

は、水素および $C_1 - C_3$ -アルキルから互いに無関係に選択され；

$R^{12}$ は水素原子を表し；

$R^{13}$ は、水素原子、または $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、HO-( $C_2 - C_6$ -アルキル)-および( $C_1 - C_3$ -アルコキシ)-( $C_2 - C_6$ -アルキル)-から選択される基を表し；

$R^{14}$ および $R^{15}$

は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキルおよび $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから互いに無関係に選択さ

10

20

30

40

50

れ；

あるいは

$R^{14}$ および $R^{15}$

は、これらが結合している窒素原子と共に4員環～6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - ハロアルキルから選択される1個の置換基で任意選択で置換され；または、前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、1個または2個のハロゲン原子で任意選択で置換され；

$R^{16}$ は、水素原子、または $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、( $C_1 - C_3$  - アルコキシ) - ( $C_1 - C_3$  - アルキル) - およびフェニルから選択される基を表し；

$R^{17}$ は、 $-N(R^{14})R^{15}$ および $C_1 - C_3$  - アルコキシから選択される基を表す。)

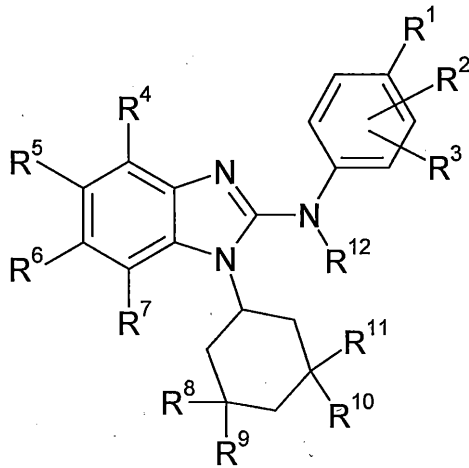
10

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物に関する。

【0141】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(1)：

【化9】



20

(I)

30

(式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子、または $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシおよび( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表し；

$R^2$ は水素原子を表し；

$R^3$ は水素原子を表し；

$R^4$ は水素原子を表し；

$R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、

ハロ - 、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S - 、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O) - 、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - S(=O)<sub>2</sub> - 、( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され；

40

ここで、前記ヘテロアリアル基は、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルから選択され；

$R^6$ は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_6$  - アルキルおよび $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表し；

50



$R^7$ は水素原子を表し； $R^8$ は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択され；

$R^{12}$ は水素原子を表し； $R^{13}$ は、水素原子または $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^{14}$ および $R^{15}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択され；

あるいは

$R^{14}$ および $R^{15}$

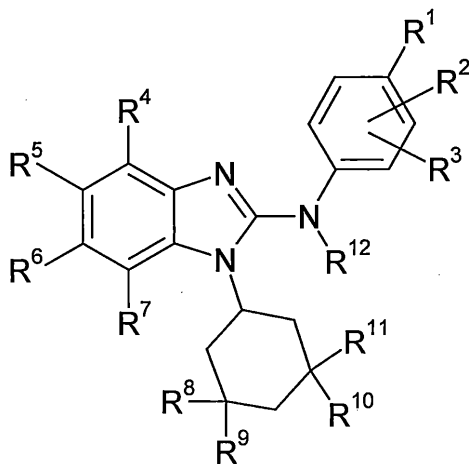
は、これらが結合している窒素原子と共に4員環～6員環ヘテロシクロアルキルを形成し；前記4員環～6員環ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 - C_3$  - アルキルおよび $C_1 - C_3$  - ハロアルキルから選択される1個の置換基で任意選択で置換される。) 10

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物に関する。

【0142】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式(I)：

【化10】



(I)

(式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子、または $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシおよび( $C_1 - C_6$  - ハロアルキル) - S - から選択される基を表し；

$R^2$ は水素原子を表し；

$R^3$ は水素原子を表し；

$R^4$ は水素原子を表し；

$R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、

ハロ - 、シアノ、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、 $R^{13}O -$ 、 $R^{13}S -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換され； 40

ここで、前記ヘテロアリアル基は、オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択され；

$R^6$ は、水素原子またはハロゲン原子あるいは $C_1 - C_6$  - アルキルおよび $C_1 - C_6$  - アルコキシから選択される基を表し；

$R^7$ は水素原子を表し；

$R^8$ は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択され； 50

$R^{12}$ は水素原子を表し； $R^{13}$ は、水素原子または $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；  
 $R^{14}$ および $R^{15}$

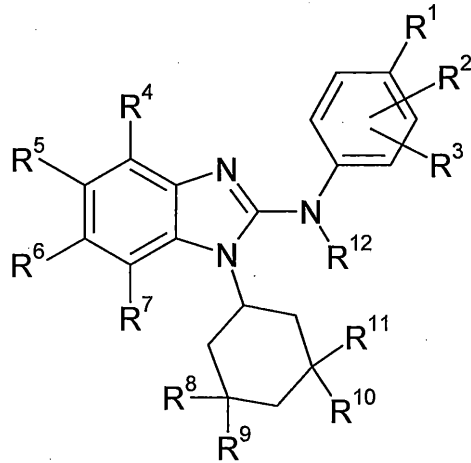
は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択される。）

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物  
または塩、あるいはそれらの混合物に関する。

【0143】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式（I）：

【化11】



(I)

（式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子、または $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシおよび（ $C_1 - C_6$  - ハロアルキル） - S - から選択される基を表し；

$R^2$ は水素原子を表し；

$R^3$ は水素原子を表し；

$R^4$ は水素原子を表し；

$R^5$ は、フェニル基またはヘテロアリアル基を表し；ここで、前記基は、

ハロ - 、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $R^{13}O -$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ および  
 $C(=O)N(R^{14})R^{15}$ から互いに無関係に選択される1個または複数個の置換基で任意選択  
で置換され；

ここで、前記ヘテロアリアル基は、オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ト  
リアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルから選択され；

$R^6$ は、水素原子または $C_1 - C_3$  - 基を表し； $R^7$ は水素原子を表し； $R^8$ は $C_1 - C_3$  - アルキル  
基を表し；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択され； $R^{12}$ は水素原子を表し  
； $R^{13}$ は、水素原子または $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^{14}$ および $R^{15}$

は、水素および $C_1 - C_3$  - アルキルから互いに無関係に選択される。）

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物  
または塩、あるいはそれらの混合物に関する。

【0144】

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式（I）：

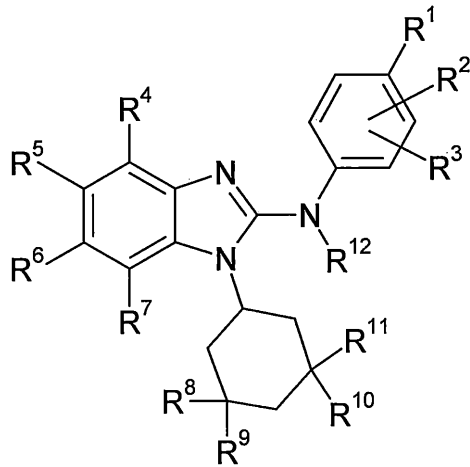
10

20

30

40

## 【化 1 2】



(I)

(式中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_3$  - ハロアルコキシ基を表し；

$R^2$  は水素原子を表し；

$R^3$  は水素原子を表し；

$R^4$  は水素原子を表し；

$R^5$  は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記フェニル基は、

-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>から選択される1個の置換基で置換され

；

ここで、前記ヘテロアリール基は、3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1H-テトラゾール-5-イル、5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、3-エトキシ-5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イルから選択され；

$R^6$  は、水素原子またはメチル基を表し；

$R^7$  は水素原子を表し；

$R^8$  は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^9$  は、水素原子または $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^{10}$  は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^{11}$  は $C_1 - C_3$  - アルキル基を表し；

$R^{12}$  は水素原子を表す。)

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物に関する。

## 【0 1 4 5】

第1の態様によれば、本発明は、一般式(I)：

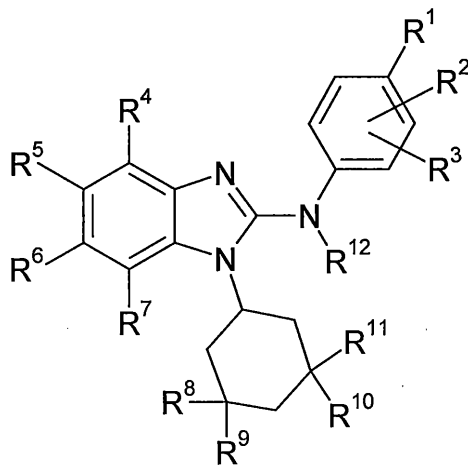
10

20

30

40

## 【化 1 3】



(I)

(式中、

$R^1$  は  $-O-CF_3$  を表し；

$R^2$  は水素原子を表し；

$R^3$  は水素原子を表し；

$R^4$  は水素原子を表し；

$R^5$  は、フェニル基またはヘテロアリール基を表し；

ここで、前記フェニル基は、

$-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$  から選択される1個の置換基で任意選択で置換され、

ここで、前記ヘテロアリール基は、

3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1H-テトラゾール-5-イル、5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、3-エトキシ-5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イルから選択され；

$R^6$  は、水素原子またはメチル基を表し；

$R^7$  は水素原子を表し；

$R^8$  はメチル基を表し；

$R^9$  は、水素原子またはメチル基を表し；

$R^{10}$  はメチル基を表し；

$R^{11}$  はメチル基を表し；

$R^{12}$  は水素原子を表す。) )

の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

## 【0146】

本発明は、上述の一般式(I)の本発明の化合物の任意の実施形態または態様における任意のサブコンビネーションに関する理解されるべきである。

## 【0147】

さらにとりわけ、本発明は、本明細書の以下の実施例の部に開示されている一般式(I)の化合物を対象を含む。

10

20

30

40

50

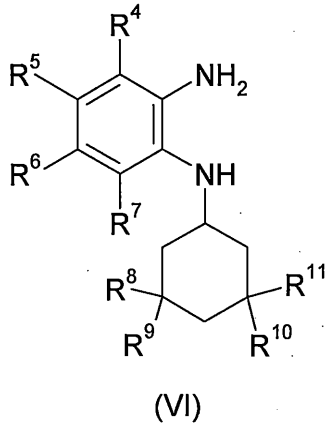
## 【 0 1 4 8 】

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物を調製する方法を対象に含み、前記方法は、本明細書の実験の部に記載のステップを含む。

## 【 0 1 4 9 】

ある実施形態によれば、本発明は、上で定義された一般式 (I) の化合物を調製する方法にも関し、前記方法は、一般式 (VI) :

## 【 化 1 4 】



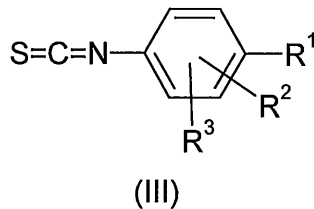
10

20

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の中間化合物を、

一般式 (III) :

## 【 化 1 5 】

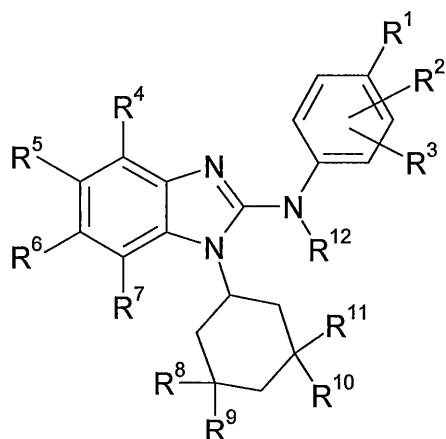


30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物と反応させ、

それによって、一般式 (I) :

## 【化 1 6】



(I)

10

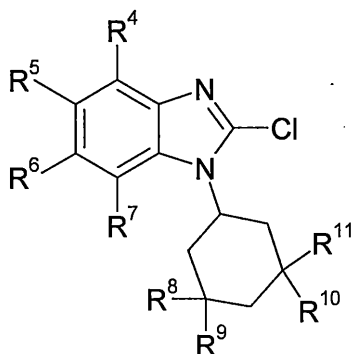
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物を与えるステップを含む。

## 【0150】

別の実施形態によれば、本発明は、上で定義された一般式 (I) の化合物を調製する方法にも関し、前記方法は、一般式 (IV) :

20

## 【化 1 7】



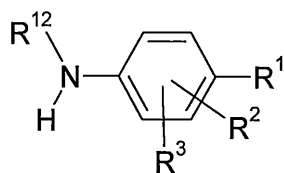
(IV)

30

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の中間化合物を、

一般式 (V) :

## 【化 1 8】



(V)

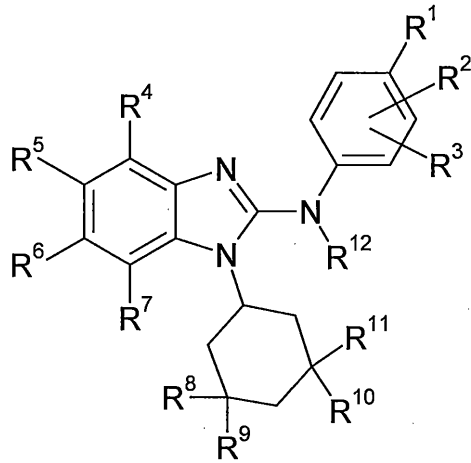
40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^{12}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物と反応させ、

それによって、一般式 (I) :

50

## 【化 1 9】



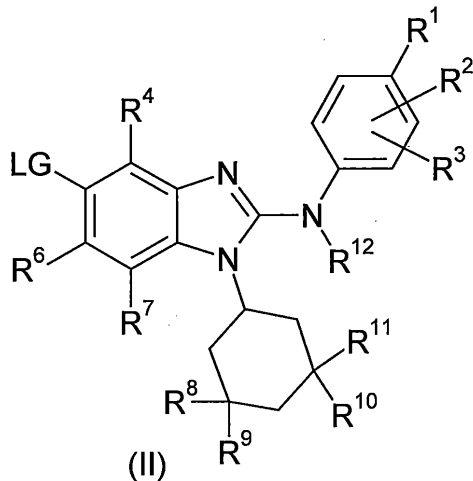
(I)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物を与えるステップを含む。

## 【0151】

別の実施形態によれば、本発明は、上で定義された一般式 (I) の化合物を調製する方法にも関し、前記方法は、一般式 (II)

## 【化 2 0】

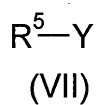


(II)

(式中、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りであり、LGは、脱離基、好ましくはハロゲン原子、より好ましくは臭素原子である) の中間化合物を、

一般式 (VII) :

## 【化 2 1】



(式中、 $R^5$ は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りであり、Yは、ボロン酸基、ボロン酸基のエステル、MIDAボロナートおよびハウフツ化カリウムを含む、パラジウム触媒カップリング反応を可能にする基である) の化合物と反応させ、

それによって、一般式 (I) :

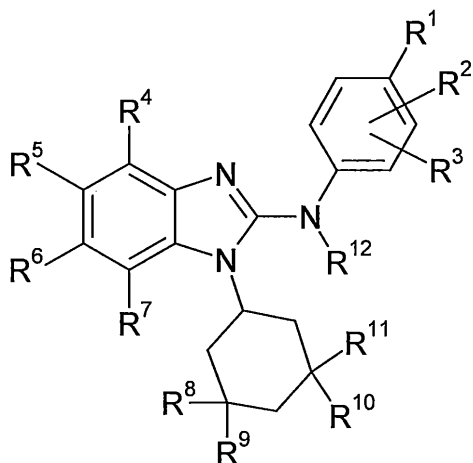
10

20

30

40

## 【化 2 2】



10

(I)

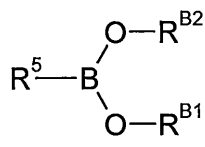
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである) の化合物を与えるステップを含む。

## 【0152】

好ましい実施形態において、R<sup>5</sup>-Yは、

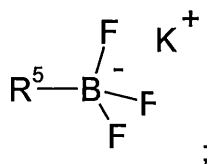
20

## 【化 2 3】



## 【化 2 4】

30



(式中、R<sup>B1</sup>およびR<sup>B2</sup>は、互いに無関係に水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表し；

または

R<sup>B1</sup>およびR<sup>B2</sup>は一緒にC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキレン基を表す) から選択される。

40

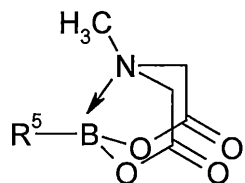
## 【0153】

別の好ましい実施形態において、R<sup>5</sup>-Yは、N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) ボロナート

:



【化 2 5】



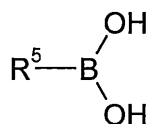
を表す。

【 0 1 5 4】

10

別の好ましい実施形態において、R<sup>5</sup>-Yは、

【化 2 6】



を表す。

【 0 1 5 5】

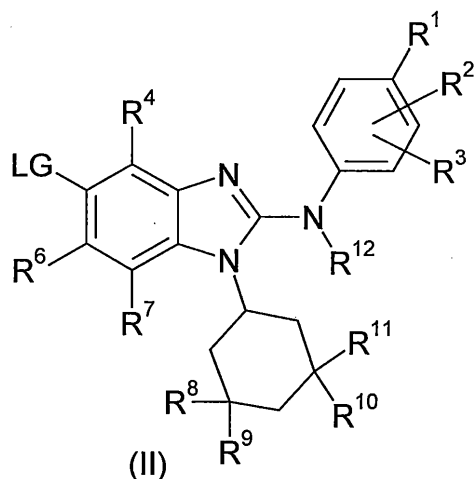
20

別の態様によれば、本発明は、上述の一般式 (I) の化合物の調製に有用な中間化合物を対象を含む。

【 0 1 5 6】

特に、本発明は、一般式 (II) :

【化 2 7】



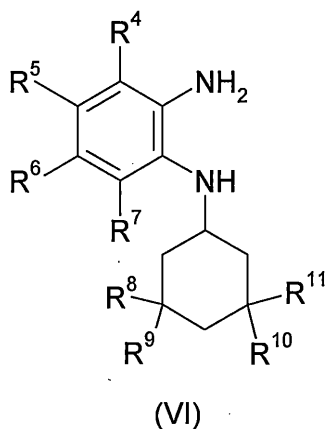
30

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、上述の一般式 (I) の化合物のために定義した通りであり、LGは、脱離基、好ましくはハロゲン原子、より好ましくは臭素原子である) の中間化合物、

40

一般式 (VI) :

## 【化 2 8】



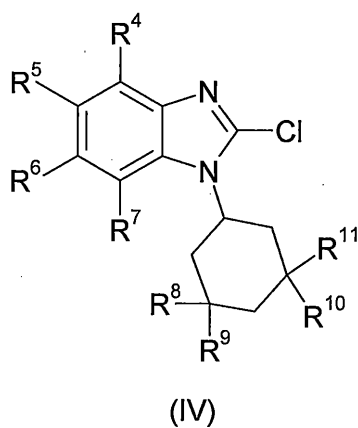
10

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の中間化合物、

および

一般式(IV)：

## 【化 2 9】



20

30

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の中間化合物を対象を含む。

## 【0157】

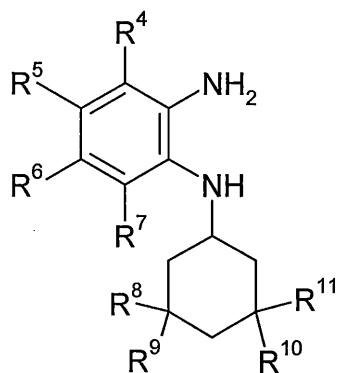
さらにとりわけ、本発明は、本明細書の以下の実施例の部に開示されている中間化合物を対象を含む。

## 【0158】

別の態様によれば、本発明は、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のための、一般式(VI)：

40

【化 3 0】



(VI)

10

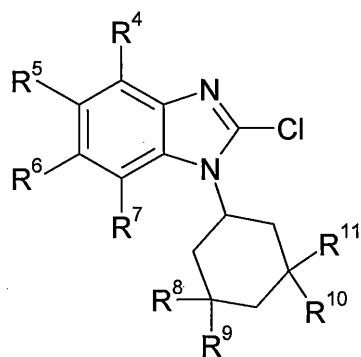
(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の中間化合物の使用を対象を含む。

【0159】

さらに別の態様によれば、本発明は、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のための、一般式(IV)：

【化 3 1】

20



(IV)

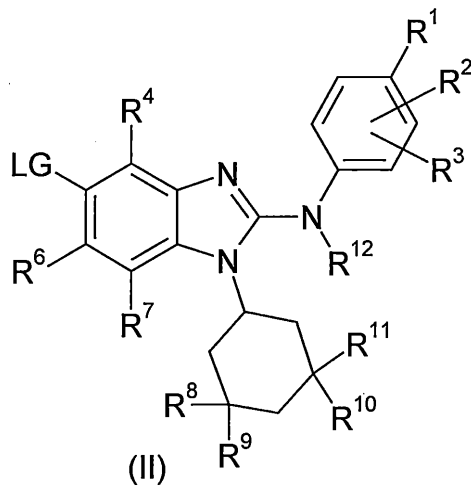
30

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである)の中間化合物の使用を対象を含む。

【0160】

さらに別の態様によれば、本発明は、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のための、一般式(II)：

## 【化 3 2】



10

(式中、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りであり、LGは、脱離基、好ましくはハロゲン原子、より好ましくは臭素原子である)の中間化合物の使用を対象を含む。

20

## 【0161】

別の態様によれば、本発明は、疾患の治療または予防法における使用のための上述の(as described supra)一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物に関する。

## 【0162】

別の態様によれば、本発明は、上述の(as described supra)一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物、および医薬として許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物に関する。

30

## 【0163】

特に、医薬組み合わせは：

- 上述の(as described supra)一般式(1)の化合物から選択される1つまたは複数の第1の活性成分、および
- 化学療法抗癌剤(下記参照)から選択される1つまたは複数の第2の活性成分を含む。

## 【0164】

別の態様によれば、本発明は、上述の一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の、疾患の予防法または治療のための使用に関する。

## 【0165】

別の態様によれば、本発明は、上述の一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の、疾患の予防法または治療のための医薬の調製のための使用に関する。

40

## 【0166】

先述の疾患は、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患であり、特に、ここで、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部

50

腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはこれらの転移である。

【 0 1 6 7 】

実験の部

以下の表は、明細書本文中で説明されていない限り、この段落および中間体実施例および実施例の部で用いられる略記を一覧にしたものである。NMRピークの形状は、スペクトルに現れる通り示しており、可能性のあるさらに高次の効果は考慮されていない。化学名は、ACD labsのICS命名ツールを用いて生成した。場合によっては、ICS命名ツールが生成した名称の代わりに、市販の試薬の一般に受け入れられている名称を用いた。

【 0 1 6 8 】

【表 1 A】

略記	説明
ACN	アセトニトリル
br.	NMR におけるブロードなシグナル
br. s.	ブロードな一重項
CDI	ジ-1H-イミダゾール-1-イルメタノン
CD <sub>3</sub> OD	重水素化メタノール
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
d	二重項
dd	二重項の二重項
ddd	二重項の二重項の二重項
DMSO	ジメチルスルホキシド
dquint	五重項の二重項
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	N-[ (ジメチルアミノ) -1H-1, 2, 3-トリアゾロー [4, 5-b] ピリジン-1-イルメチレン ] -N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート N-オキシド
HCl	塩酸
HCOOH	ギ酸
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC, LC	高性能液体クロマトグラフィー
LiOH	水酸化リチウム
m	多重項
m <sub>c</sub>	中心のある多重項 (centered multiplet)
min	分
MS	質量分析
MeOH	メタノール
NaOH	水酸化ナトリウム

10

20

30

40

【表 1 B】

Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NEt <sub>3</sub>	トリエチルアミン	
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
NMR	核磁気共鳴	10
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス (ジベンジリデンアセトン) 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ァート	
quint	五重項	
qt	三重項の四重項	
R <sub>t</sub>	保持時間	
rt	室温	20
s	一重項	
t	三重項	
tt	三重項の三重項	
T3P	プロピルホスフィン酸無水物 (propylphosphonic anhydride)、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド溶液、PPACA、T3P (登録商標)。	
THF	テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)	30
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー	
Xanthphos	4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン	

## 【0169】

他の略記は、当業者にはそれ自体通例のそれらの意味を有する。

## 【0170】

いかなる意味においても本発明を限定することを意図しない以下の実施例により、本出願に記載の本発明のさまざまな態様を説明する。

## 【0171】

化合物の合成 (概要)

以下のスキームおよび一般的な手順は、本発明の一般式 (1) の化合物への一般的な合成経路を示しており、限定するためのものではない。スキーム1~3に例示した変換の順序をさまざまに変更できることは当業者には明白である。したがって、スキーム1~3に例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、置換基、例えば、残基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の相互変換は、例示した変換の前および/または後に実現することができる。これらの変更は、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元または酸化、ハロゲン化、メタル化反応、置換あるいは当業者に周知のその他の反応などにすることができる。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入する変換が含まれる。適切な保護基およびその導入および切断は、当業者に周知である (例えば、

10

20

30

40

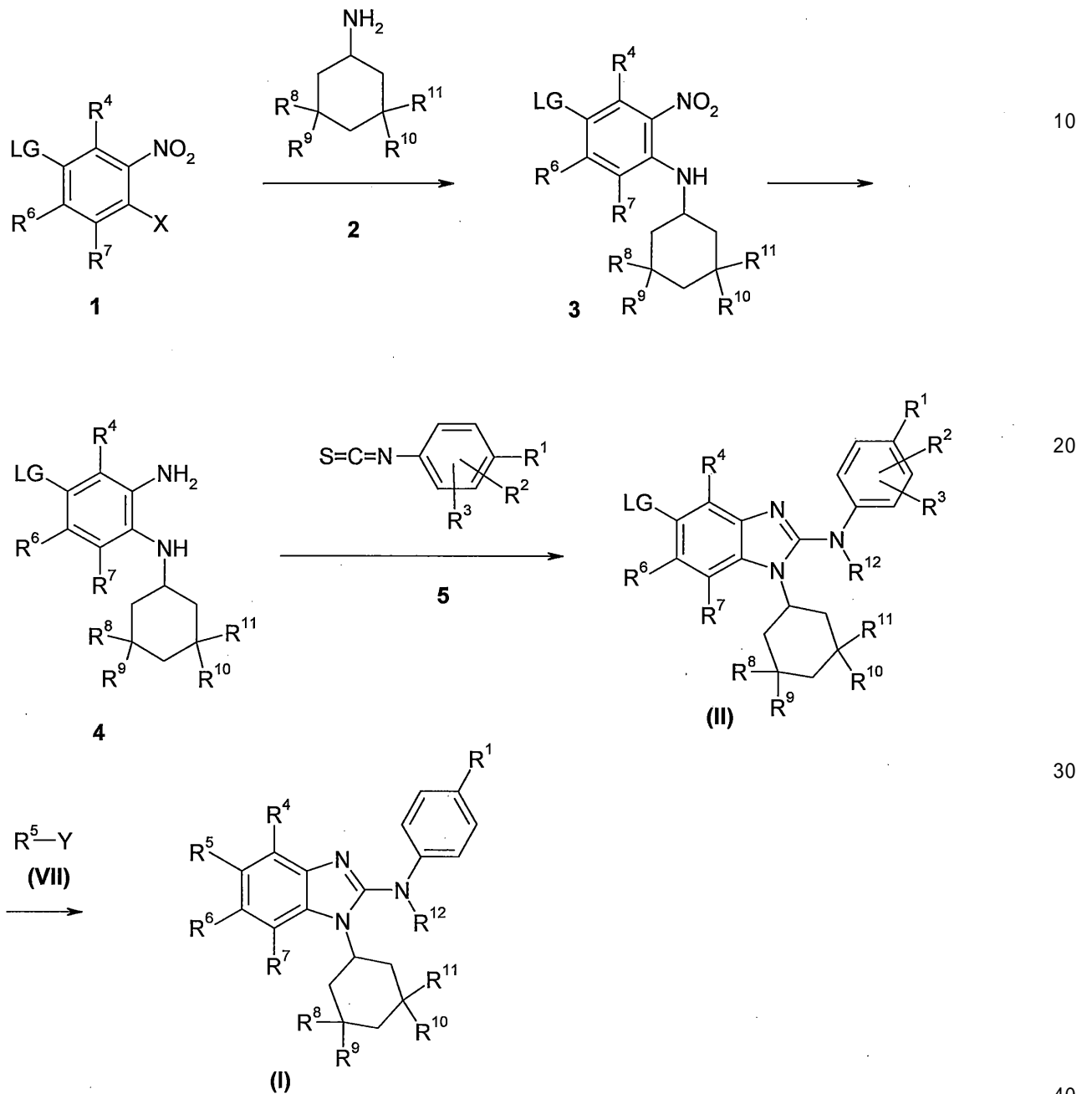
50

T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照)。

【0172】

スキーム1:

【化33】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は上で定義された通りであり、LGは、ハロゲン原子などの脱離基を表し、Xはハロゲン原子を表し、Yは、ボロン酸またはボロン酸エステルまたはホウフッ化カリウムなどのトリフルオロボラートを表す。

【0173】

式(II)の適切に官能化された化合物を、ボロン酸または対応するピナコールエステルまたは一般式(VII)の対応するトリフルオロボラートと、例えば、ジオキサンなどの適した溶媒中、例えば、フェロセン(ferrocen)などのPd触媒を利用して、0 から70 の間の温度で反応させてもよい。ボロン酸または対応するピナコールエステルまたは対応す



るトリフルオロボラート (VII) は、市販されている、既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されてもよい。

【0174】

式4の適切に官能化されたジアミンを、一般式5のチオイソシアナートと、例えば、テトラヒドロフランなどの適した溶媒中、例えば、ジイソプロピルカルボジイミドまたはEDCなどのカルボジイミドの存在下、0 から溶媒の沸点の間の温度で、通常は70 で反応させてもよい。チオイソシアナート5は、市販されている、既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されてもよい。

【0175】

一般式4のジアミンは、一般式3のニトロアニリンから還元により得られてもよい。還元については、当業者に既知のすべてのプロセスを適用することができる。ニトロアニリン3を、例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノールなどの適した溶媒中、例えば、チャコール上のパラジウムなどの金属触媒の存在下、0 から溶媒の沸点の間の温度で、通常は室温で、水素雰囲気下、1barから100barの圧力で水素化してもよい。例えば、塩酸または酢酸などの適した酸の添加を要することもある。あるいは、一般式3のニトロアニリンを、例えば、水、メタノールまたはエタノールあるいはこれらの混合物などの適した溶媒中、室温から溶媒の沸点の間の温度で、通常は70 で鉄/NH<sub>4</sub>Clまたは塩化スズ(II)を用いて還元してもよい。

10

【0176】

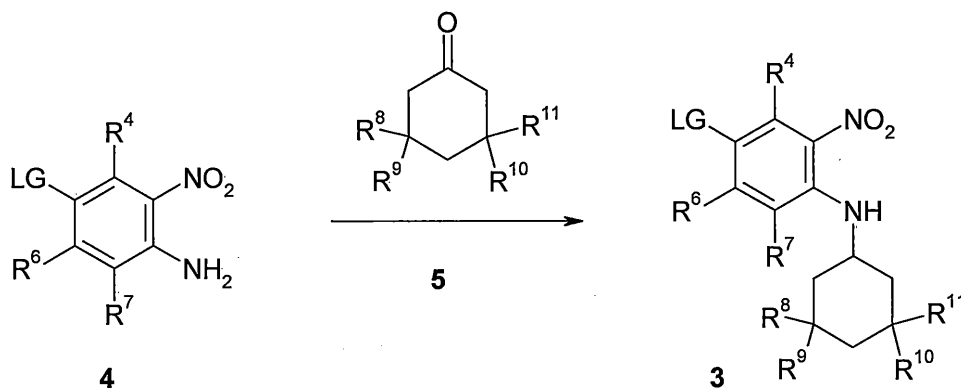
一般式3のニトロアニリンは、一般式1のニトロアレンから、例えば、テトラヒドロフランなどの適した溶媒中、例えば、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどの適した塩基の存在下、室温から溶媒の沸点の間の温度、通常は50~70 における、一般式2のアミンを用いた求核置換により得ることができる。一般式2のアミンを用いる代わりに、これらの対応するアンモニウム塩も同様に用いることができる。ニトロアレン1およびアミン2またはこれらの対応するアンモニウム塩は、市販されている、既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されてもよい。

20

【0177】

スキーム2:

【化34】



30

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびLGは上で定義された通りである)

【0178】

還元的アミノ化を経由する、一般式3のニトロアニリンへの代替の経路をスキーム2で概説する。ニトロアニリン4を、例えば、ジクロロメタンまたはジクロロエタンなどの適した溶媒中、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウムなどの還元剤の存在下、0 から溶媒の沸点の間の温度で、通常は室温でシクロヘキサノン5と反応させてもよい。例えば、トリフルオロ酢酸などの酸を反応混合物に加える必要があるかもしれない。ニトロアニリン4およびシクロヘキサノン5は、市販されている、既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されても

40

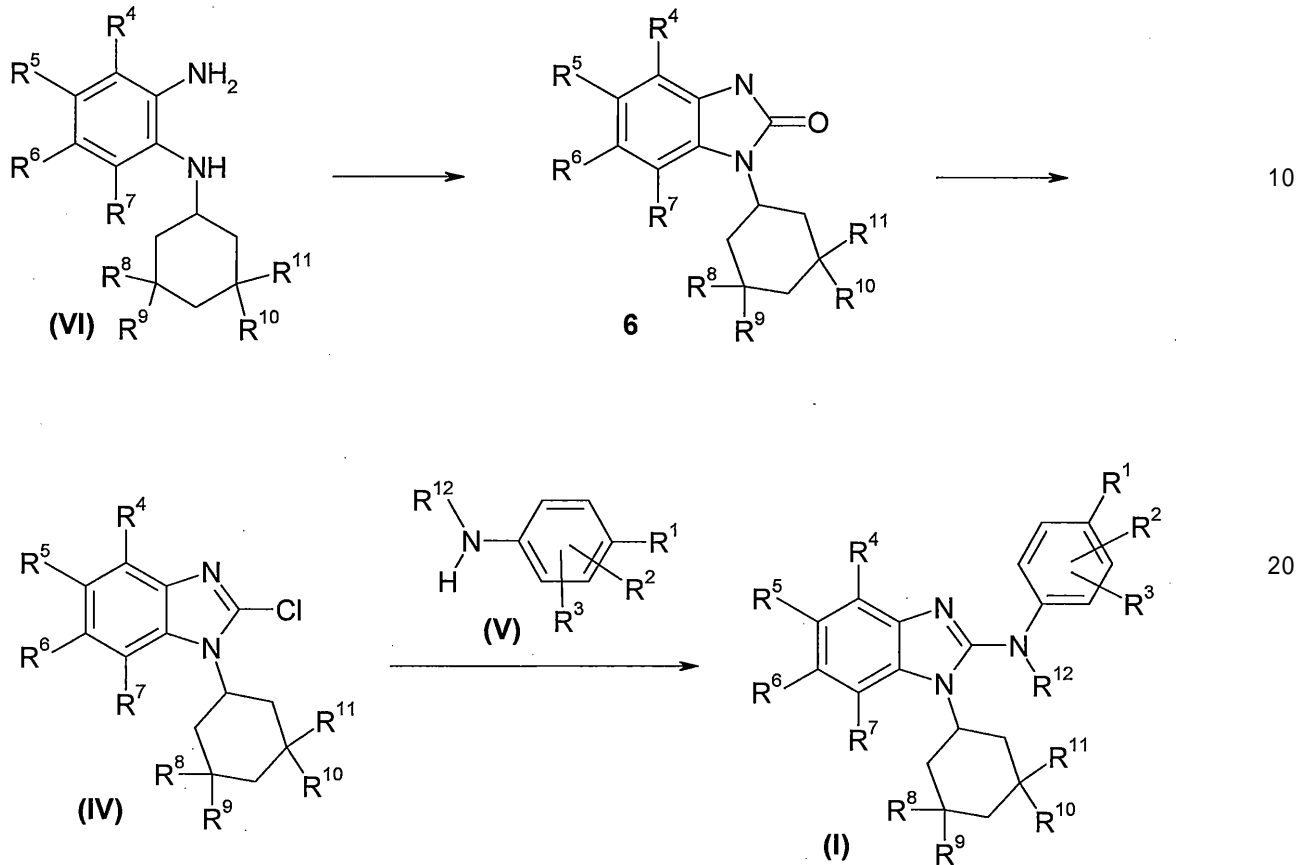
50

よい。

【0179】

スキーム3:

【化35】



10

20

30

40

50

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は上で定義された通りである)

【0180】

適切に官能化されたクロロベンズイミダゾール(IV)を、例えば、NMPなどの適した溶媒中、室温から溶媒の沸点の間の温度で、通常は110 で一般式(V)のアニリンと反応させてもよい。アニリン(V)は、市販されている、既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されてもよい。

【0181】

クロロベンズイミダゾール(IV)は、一般式6のベンゾイミダゾロンから、室温から試薬の沸点の間の温度、通常は105 における、例えば、三塩化リン(phosphoric trichloride)などの塩素化剤中の反応により得ることができる。一般式6のベンゾイミダゾロンは、一般式(VI)の適切に官能化されたジアミンから、例えば、DMFまたはテトラヒドロフランなどの適した溶媒中、室温から溶媒の沸点の間の温度、通常は50 における、例えば、CDI、ホスゲンまたはホスゲン誘導体などの炭酸等価体を用いた反応により合成されてもよい。

【0182】

一般の部

実験の部に合成が記載されていない試薬はすべて、市販されているか、または既知の化合物であるか、あるいは当業者に既知の方法により既知の化合物から生成されてもよい。

【0183】

本発明の方法にしたがって生成される化合物および中間体は、精製が必要であることも

ある。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同じ化合物を精製する方法がいくつかあることもある。場合によっては、精製が必要でないこともある。場合によっては、化合物が結晶化により精製されてもよい。場合によっては、不純物が、適した溶媒を用いて、攪拌により除去されてもよい。場合によっては、化合物は、例えば、プレパックシリカゲルカートリッジ、例えば、Biotage自動精製システム（SP4（登録商標）またはIsolera Four（登録商標））およびヘキサン/酢酸エチルまたはDCM/メタノールの勾配などの溶離液と組み合わせたBiotage SNAPカートリッジKP-Sil（登録商標）またはKP-NH（登録商標）を用いたクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製されてもよい。場合によっては、化合物は、例えば、ダイオードアレイ検出器および/またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えたWaters自動精製装置を用い、適したプレパック逆相カラム、および、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含んでもよい水およびアセトニトリルの勾配などの溶離液と組み合わせて、分取HPLCにより精製されてもよい。

10

20

30

40

50

**【0184】**

場合によっては、上述の精製方法は、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、例えば、トリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩、あるいは十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えば、アンモニウム塩など、十分に塩基性または酸性の官能基を塩の形で持つ本発明の化合物を提供することができる。このタイプの塩は、当業者に既知のさまざまな方法により、それぞれ、その遊離塩基または遊離酸の形態に変換したり、あるいは、その後の生物学的アッセイにおいて、塩として使用したりすることができる。単離され、本明細書に記述される本発明の化合物の特定の形態（例えば、塩、遊離塩基など。）は、必ずしも、特定の生物活性を定量するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないと理解されるべきである。

**【0185】**

## UPLC-MS標準手順

分析UPLC-MSを以下で説明するように実施した。負モードが示されていない限り（ES-）、正モードエレクトロスプレーイオン化による質量（ $m/z$ ）を報告する。

**【0186】**

ほとんどの場合、方法Aが用いられる。そうでない場合は表示される。

**【0187】**

## UPLC-MS法A

測定器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.1%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 - 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 - 2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μL；DADスキャン：210 ~ 400nm。

**【0188】**

## UPLC-MS法B

測定器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.2%アンモニア、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0 - 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 - 2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μL；DADスキャン：210 ~ 400nm；ELSD。

**【0189】**

## UPLC-MS法C

測定器：Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.05%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル + 0.05%ギ酸；勾配：0 - 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 - 2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μL；DADスキャン：210 ~ 400nm。

**【0190】**

## UPLC-MS法D

測定器：Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 ×

2.1mm; 溶離液A: 水 + 0.2% アンモニア、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0 - 1.6min 1 ~ 99%B、1.6 - 2.0min 99%B; 流量0.8mL/min; 温度: 60 ; 注入: 2µL; DADスキャン: 210 ~ 400nm; ELSD。

## 【0191】

## UPLC - MS法E

測定器: Waters Acquity UPLC - MS; カラム: XBridge BEH C18 2.5µm 2.1×50mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウム pH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.80minで50 ~ 98%B、1.30minまで98%Bで保持; 流量0.8mL/min; 検出: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500nm)。

## 【0192】

## UPLC - MS法F

測定器: Waters Acquity UPLC - MS; カラム: XBridge BEH C18 2.5µm 2.1×50mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.80minで2 ~ 98%B、1.30minまで98%Bで保持; 流量0.8mL/min; 検出: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500nm)。

## 【0193】

## UPLC - MS法G

測定器: Waters Acquity UPLC - MS; カラム: XBridge BEH C18 2.5µm 2.1×50mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.80minで60 ~ 98%B、1.30minまで98%Bで保持; 流量0.8mL/min; 検出: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500nm)。

## 【0194】

## UPLC - MS法H

測定器: Waters Acquity UPLC - MS; カラム: XBridge BEH C18 2.5µm 2.1×50mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 4.00minで2 ~ 98%B、4.70minまで98%Bで保持; 流量0.8mL/min; 検出: Waters Acquity Autosampler (UPLC LG 500nm)。

## 【0195】

## LC - MS標準手順

分析LC - MSを以下で説明するように実施した。負モードが示されていない限り (ES - )、正モードエレクトロスプレーイオン化による質量 (m/z) を報告する。

## 【0196】

## LC - MS法A

測定器: Water Alliance 2695 HPLCポンプ; カラム: XBridge C18 2.5µm 2.1×20mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.18minまで50%Bで保持、2.00minまで50 ~ 95%B、2.60minまで95%Bで保持; 流量1mL/min; 検出: Waters 996 PDA 215 ~ 350nm; 運転時間: 3.10min。

## 【0197】

## LC - MS法B

測定器: Water Alliance 2695 HPLCポンプ; カラム: XBridge C18 2.5µm 2.1×20mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.18minまで0%B、2.00minまで0 ~ 95%B、2.60minまで95%Bで保持; 流量1mL/min; 検出: Waters 996 PDA 215 ~ 350nm; 運転時間: 3.10min。

## 【0198】

## LC - MS法C

測定器: Water Alliance 2695 HPLCポンプ; カラム: XBridge C18 2.5µm 2.1×20mm; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウムpH10、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 2.00minで20 ~ 70%B、2.10minまで70 ~ 95%B、2.60minまで95%Bで保持; 流量1mL/min; 検出: Waters 996 PDA 215 ~ 350nm; 運転時間: 3.10min。

## 【0199】

10

20

30

40

50

NMRピークの形状は、スペクトルに現れる通り示しており、可能性のあるさらに高次の効果は考慮されていない。

【0200】

一般式(1)の得られたベンゾイミダゾールはキラルであることがあり、キラルHPLCにより、これらのジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーに分離されてもよい。

【0201】

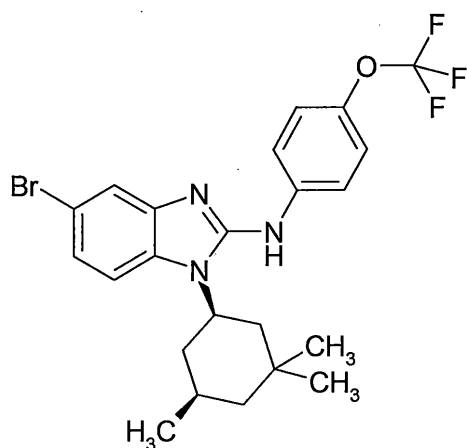
中間体

中間体1-1

(±)5-プロモ-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

10

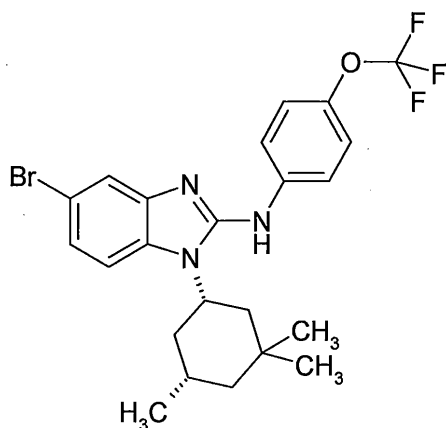
【化36】



20

および

【化37】



30

40

【0202】

ステップ1: (±)4-プロモ-2-ニトロ-N-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)アニリン

17g (77.27mmol) の4-プロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(市販、CAS-RN: 364-73-8)を308mLのテトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)に入れた。11.75g (84.99mmol)の炭酸カリウムの添加後、反応混合物を室温で10分間攪拌した。10.92g (77.27mmol)の3,3,5-トリメチルシクロヘキサンアミン(立体異性体の混合物、市販、CAS-RN: 15901-42-5)を加え、反応混合物を50℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水性相を酢酸エチルで2回再抽出し、合わせた有機抽出物を乾

50

燥（硫酸ナトリウム）した。溶媒を蒸発させ、28.3g（97%）の所望の生成物を立体異性体の混合物として得た。

UPLC - MS :  $R_t = 1.78\text{min}$  ;  $m/z = 341$  (ES+ , M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz , DMSO -  $d_6$ ) : [ ppm ] = 0.72 - 1.03 (m , 11H) , 1.13 (t , 1H) , 1.29 - 1.39 (m , 1H) , 1.59 - 1.89 (m , 2H) , 1.91 - 2.05 (m , 1H) , 3.70 - 3.90 (m , 1H) , 7.12 (d , 1H) , 7.64 (dd , 1H) , 7.82 (d , 1H) , 8.15 (d , 1H) .

【 0 2 0 3 】

ステップ2 : ( ± ) 4 - ブロモ -  $N^1$  - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

ステップ1に記載の ( ± ) 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - N - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) アニリン28.3g ( 82.93mmol ) をメタノール ( 366mL ) に溶解した。66.83g ( 290mmol ) の塩化スズ ( II ) 二水和物の添加後、反応混合物を70 で12時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を酢酸エチルで希釈した。水および塩水で洗浄後、有機相を乾燥して溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製し、27g ( 99% ) の単一の立体異性体 ( ラセミ混合物としての cis ジアステレオ異性体 ) を得た。

10

UPLC - MS :  $R_t = 1.54\text{min}$  ;  $m/z = 311$  (ES+ , M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz , DMSO -  $d_6$ ) : [ ppm ] = 0.72 - 1.02 (m , 11H) , 1.09 - 1.21 (m , 1H) , 1.29 - 1.39 (m , 1H) , 1.54 - 1.75 (m , 2H) , 1.85 - 2.02 (m , 1H) , 3.40 - 3.60 (m , 1H) , 6.74 - 6.92 (m , 2H) , 6.99 (d , 1H) .

20

【 0 2 0 4 】

ステップ3 : ( ± ) 5 - ブロモ - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン 5.00g ( 16.06mmol ) の ( ± ) 4 - ブロモ -  $N^1$  - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 中間体1 - 1、ステップ2 ) を320mLのテトラヒドロフラン ( tetrahydrofuran ) に溶解した。3.52g ( 16.06mmol ) の4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルイソチオシアナート ( 市販、CAS - RN : 64285 - 95 - 6 ) および4.05g ( 32.13mmol ) のN , N' - ジイソプロピルカルボジイミドの添加後、反応混合物を70 で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタンで希釈した。塩水および水で洗浄後、有機相を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) して濾過した。溶媒を除去し、残留物をカラム

30

UPLC - MS :  $R_t = 1.69\text{min}$  ;  $m/z = 496.1$  (ES+ , M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz , DMSO -  $d_6$ ) : [ ppm ] = 0.91 - 1.21 (m , 10H) , 1.32 - 1.50 (m , 2H) , 1.65 - 2.09 (m , 4H) , 4.58 - 4.73 (m , 1H) , 7.08 - 7.18 (m , 1H) , 7.27 - 7.38 (m , 2H) , 7.46 - 7.58 (m , 2H) , 7.75 - 7.86 (m , 2H) , 9.12 (s , 1H) .

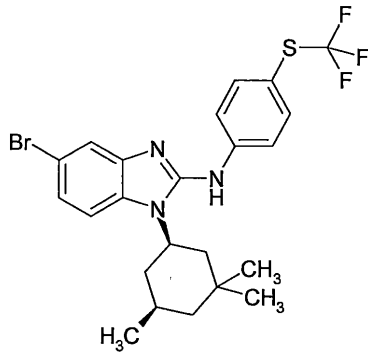
【 0 2 0 5 】

中間体1 - 2

( ± ) 5 - ブロモ - N - { 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

40

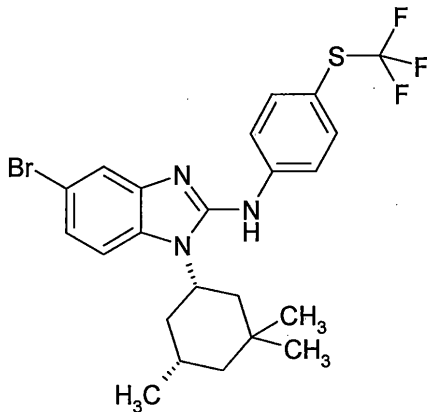
## 【化 3 8】



10

および

## 【化 3 9】



20

1.5g (4.82mmol) の (±) 4 - ブロモ - N<sup>1</sup> - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 中間体 1 - 1 、 ステップ 2 ) を 96mL の テトラヒドロフラン ( tetrahydrofurane ) に溶解した。 1.13g ( 4.82mmol ) の 1 - イソチオシアナト - 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルファニル ] ベンゼン ( 市販、 CAS - RN : 189281 - 95 - 6 ) および 1.22g ( 9.64mmol ) の N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミドの添加後、反応混合物を 70 ° で 2 時間攪拌した。 反応混合物を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタンで希釈した。 塩水および水で洗浄後、有機相を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) して濾過した。 溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、 1.06g ( 40.8% ) の表題化合物を得た。

30

UPLC - MS : R<sub>t</sub> = 1.81min ; m / z = 512.10 ( ES<sup>+</sup> , M + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] = 0.90 - 1.18 ( m , 10H ) , 1.32 - 1.48 ( m , 2H ) , 1.68 - 1.80 ( m , 1H ) , 1.80 - 1.93 ( m , 2H ) , 2.01 ( t , 1H ) , 4.68 ( t , 1H ) , 7.12 - 7.20 ( m , 1H ) , 7.52 - 7.62 ( m , 2H ) , 7.65 ( d , 2H ) , 7.83 ( d , 2H ) , 9.35 ( s , 1H ) 。

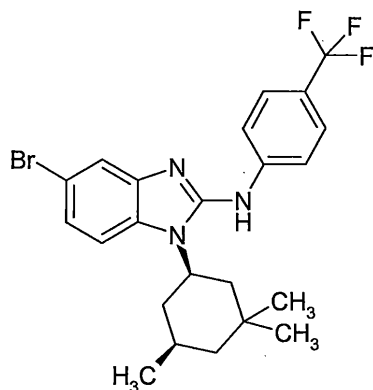
40

## 【 0 2 0 6 】

中間体 1 - 3

( ± ) 5 - ブロモ - N - { 4 - [ ( トリフルオロメチル ) ] フェニル } - 1 - [ ( cis ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

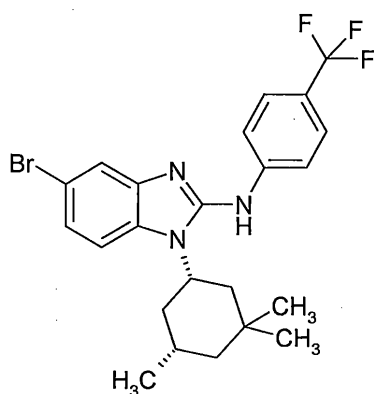
## 【化 4 0】



10

および

## 【化 4 1】



20

1.5g (4.82mmol) の (±) 4 - プロモ - N<sup>1</sup> - [ (cis) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] ベンゼン - 1, 2 - ジアミン ( 中間体 1 - 1、ステップ 2 ) を 96mL の テトラヒドロフラン ( tetrahydrofuran ) に溶解した。0.98g (4.82mmol) の 1 - イソチオシアナト - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン ( 市販、CAS - RN : 1645 - 65 - 4 ) および 1.22g (9.64mmol) の N, N' - ジイソプロピルカルボジイミドの添加後、反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタンで希釈した。塩水および水で洗浄後、有機相を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) して濾過した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.88g (34.4%) の表題化合物を得た。

30

UPLC - MS : R<sub>t</sub> = 1.77min ; m / z = 480.1 ( ES+ , M+1 ) 。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] = 0.82 - 1.19 ( m , 10H ) , 1.31 - 1.50 ( m , 2H ) , 1.63 - 2.09 ( m , 4H ) , 4.68 ( t , 1H ) , 7.09 - 7.19 ( m , 1H ) , 7.52 - 7.62 ( m , 2H ) , 7.68 ( d , 2H ) , 7.90 ( d , 2H ) , 9.38 ( s , 1H ) 。

40

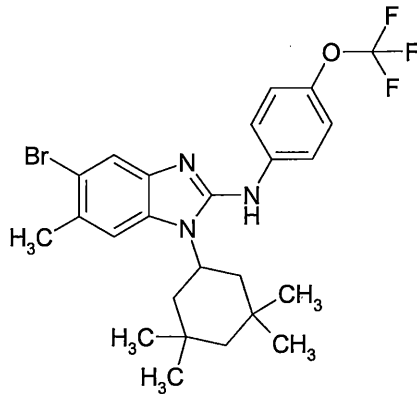
## 【 0 2 0 7 】

中間体 1 - 4

5 - プロモ - 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン



## 【化 4 2】



10

## 【 0 2 0 8 】

ステップ1: 4 - プロモ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - N - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アニリン

N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 43mL、25 . 47mmol ) を含むDMF ( 20mL ) 中の1 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン ( CAS No . [ 170098 - 98 - 3 ] ; 1 . 99g、8 . 49mmol ) の溶液に、3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサミン ( CAS No . [ 32939 - 18 - 7 ] ; 1 . 45g、9 . 34mmol ) を加えた。反応物を60 で4時間加熱した。反応混合物を水 ( 100mL ) に注ぎ、ジエチルエーテル ( 3 × 40mL ) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水溶液 ( 20mL ) で洗い、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、オレンジ色の固体として表題化合物 ( 3 . 0g、91% ) を得た。

20

UPLC - MS ( 方法E ) :  $R_t = 2 . 49\text{min}$  ;  $m/z = 369 / 371 (M+H)^+$  .

$^1\text{H-NMR}$  ( 300MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : [ ppm ] = 0 . 96 ( s , 6H ) , 1 . 13 ( s , 6H ) , 0 . 96 - 1 . 35 ( m , 4H ) , 1 . 84 ( s , 2H ) , 2 . 38 ( s , 3H ) , 6 . 71 ( s , 1H ) , 7 . 92 ( d , 1H ) , 8 . 32 ( s , 1H ) .

## 【 0 2 0 9 】

ステップ2: 4 - プロモ - 5 - メチル - N - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

30

水 ( 35mL ) およびエタノール ( 72mL ) 中のステップ1による4 - プロモ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - N - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アニリン ( 3 . 04g、8 . 23mmol ) の溶液に、鉄粉 ( 2 . 29g、41 . 2mmol ) および塩化アンモニウム ( 2 . 20g、41 . 2mmol ) を加え、反応物を60 で1 . 5時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチル ( 50mL ) および水 ( 50mL ) で希釈した。混合物を酢酸エチル ( 6 × 50mL ) で洗いながらceliteに通して濾過した。濾液を水 ( 100mL ) でさらに希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 2 × 50mL ) に抽出した。合わせた有機相を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / hepane ) により精製し、茶色の固体として表題化合物 ( 2 . 64g、94% ) を得た。

40

LC - MS ( 方法A ) :  $R_t = 1 . 84 (91\%)$  ;  $m/z = 339 / 341 (M+H)^+$  .

$^1\text{H-NMR}$  ( 300MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : [ ppm ] = 0 . 91 ( s , 6H ) , 1 . 06 ( s , 6H ) , 0 . 99 - 1 . 24 ( m , 4H ) , 1 . 82 ( d , 2H ) , 2 . 27 ( s , 3H ) , 3 . 61 ( br s , 2H ) , 6 . 83 - 6 . 97 ( m , 2H ) .

## 【 0 2 1 0 】

ステップ3: 5 - プロモ - 6 - メチル - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

テトラヒドロフラン ( 32mL ) 中のステップ2による4 - プロモ - 5 - メチル - N - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 . 47g、4 . 33mmol ) の溶液に、4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルイソチオシアナート ( CAS No . [ 64285

50

- 95 - 6 ] ; 0.65mL、4.33mmol ) を加え、反応物を室温で1時間45分攪拌した。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 ( 0.96g、4.98mmol ) を加え、反応物を70 で1時間加熱した。反応物を冷却して飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 20mL ) に注ぎ、次いで、酢酸エチル ( 3 × 20mL ) で抽出した。合わせた有機相を塩水 ( 20mL ) で洗い、固体硫酸ナトリウムで乾燥して真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘプタン ) により精製し、茶色の固体として表題化合物 ( 1.83g、81% ) を得た。

UPLC - MS ( 方法 F ) :  $R_t = 1.20\text{min}$  ;  $m/z = 524 / 526 (M+H)^+$ 。

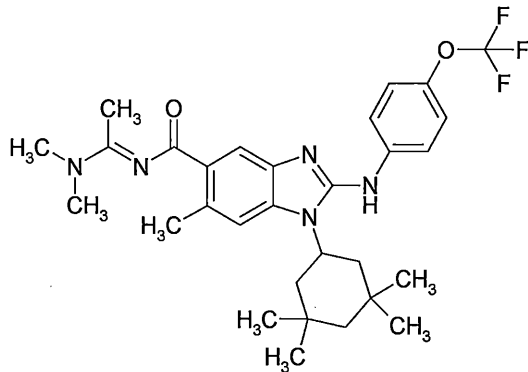
$^1\text{H-NMR}$  ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : [ ppm ] = 0.93 ( s, 6H ) , 0.98 ( s, 6H ) , 1.21 - 1.29 ( m, 2H ) , 1.61 ( d, 2H ) , 1.89 ( t, 2H ) , 2.51 ( s, 3H ) , 4.38 ( t, 1H ) , 7.10 - 7.30 ( m, 6H ) , 7.73 ( s, 1H ) .

【 0 2 1 1 】

中間体 1 - 5

N - [ ( 1E ) - 1 - ( ジメチルアミノ ) エチリデン ] - 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 4 3 】



20

【 0 2 1 2 】

30

ステップ1 : メチル 2 - メチル - 5 - ニトロ - 4 - [ ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アミノ ] ベンゾアート

DMF ( 80mL ) 中のメチル 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゾアート ( CAS No . [ 1163287 - 01 - 1 ] ; 7.80g、36.6mmol ) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 19.11mL、109.77mmol ) および 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサミン ( CAS No . [ 32939 - 18 - 7 ] ; 6.25g 40.2mmol ) を加えた。別の20mLのDMFを加えて固体を完全に流動させ、次いで、反応物を60 で2.5時間加熱した。反応混合物を水 ( 100mL ) に注ぎ、酢酸エチル ( 4 × 60mL ) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水溶液で洗い、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮してトルエンと共沸させ、黄色の固体として表題化合物 ( 12.56g、98% ) を得た。

40

UPLC - MS ( 方法 F ) :  $R_t = 1.15\text{min}$  ;  $m/z = 349 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : [ ppm ] = 0.97 ( s, 6H ) , 1.17 ( s, 6H ) , 0.97 - 1.36 ( m, 4H ) , 1.84 ( d, 2H ) , 2.62 ( s, 3H ) , 3.83 ( s, 3H ) , 3.75 - 3.90 ( m, 1H ) , 6.62 ( s, 1H ) , 8.17 ( d, 1H ) , 8.87 ( s, 1H ) .

【 0 2 1 3 】

ステップ2 : メチル 5 - アミノ - 2 - メチル - 4 - [ ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アミノ ] ベンゾアート

水 ( 140mL ) およびエタノール ( 288mL ) 中のステップ1によるメチル 2 - メチル - 5 - ニトロ - 4 - [ ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アミノ ] ベンゾアート ( 3.04g、8.23mmol ) の溶液に、鉄粉 ( 10.06g、180.2mmol ) および塩化アンモニウム ( 9.64

50

g、180mmol)を加えた。反応物を60 で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(100mL)および水(100mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(6×75mL)で洗いながらceliteに通して濾過した。濾液を水(100mL)でさらに希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(3×100mL)に抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、茶色の固体として表題化合物(10.2g、89%)を得た。

LC-MS(方法A):  $R_t = 1.33\text{min}$ ;  $m/z = 319 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 0.93 - 1.33 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.39 (s, 3H)。

10

【0214】

ステップ3: メチル6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート

テトラヒドロフラン(200mL)中のステップ2によるメチル5-アミノ-2-メチル-4-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アミノ]ベンゾアート(10.2g、32.1mmol)の溶液に、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアナート(CAS No. [64285-95-6]; 6.52g、32.1mmol)を加えた。反応物を室温で50分間攪拌した。次いで、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(7.07g、36.91mmol)を加え、反応物を75 で18時間加熱した。反応物を冷却して重炭酸ナトリウム(100mL)の飽和溶液に注ぎ、次いで、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、黄土色(sandy yellow)の泡として所望のエステル(15.3g、94%)を得た。

20

UPLC-MS(方法F):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 504 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.92 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 1.10 - 1.30 (m, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.92 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (t, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 6H), 8.16 (s, 1H)。

【0215】

ステップ4: 6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

30

メタノール(30mL)および水(3mL)中のステップ3によるメチル6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート(2.00g、3.97mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(318mg、7.94mmol)を加えた。反応物を70 で一晩攪拌した。混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を用いてpH5の酸性にした。沈殿物を濾過により回収して水(300mL)で洗った。次いで、物質を空気乾燥して、無色の固体として所望の酸(1.80g、93%)を得た。

LC-MS(方法B):  $R_t = 1.94\text{min}$ ;  $m/z = 490 (M+H)^+$ 。

40

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): [ppm] = 0.95 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.20 - 1.37 (m, 2H), 1.52 (d, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.57 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)。

【0216】

ステップ5: 6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

1,1'-カルボニルジイミダゾール(331mg、2.04mmol)を、DMF(25mL)中のステップ4による6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(

50

トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (500mg、1.02mmol)の溶液に加えた。炭酸アンモニウム(1.47g、15.30mmol)を加えた反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を室温で3日間、50℃で2日間攪拌した。反応物を冷却し、水(100mL)および酢酸エチル(300mL)を加えた。層を分離し、有機層を塩水(50mL)で洗った。有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。次いで、生成物をジエチルエーテルと共に粉碎して、無色の固体として表題化合物(550mg、97%)を得た。

UPLC-MS(方法G):  $R_t = 0.57\text{min}$ ;  $m/z = 489 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.99 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 1.20 - 1.40 (m, 2H), 1.60 - 1.67 (m, 4H), 1.94 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 5H), 7.70 (s, 1H)。

10

【0217】

ステップ6: N-[ (1E)-1-(ジメチルアミノ)エチリデン]-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド

トルエン(10mL)中のステップ5による6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(50mg、0.10mmol)の溶液に、N,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(136mg、1.02mmol)を加えた。反応混合物を50℃で5時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、薄黄色の固体として表題化合物(50mg、88%)を得た。得られた物質をさらに精製することなく使用した。

20

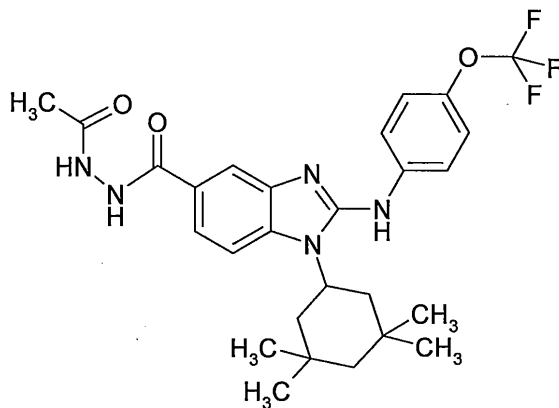
LC-MS(方法A):  $R_t = 1.57\text{min}$ ;  $m/z = 558 (M+H)^+$ 。

【0218】

中間体1-6

N'-アセチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボヒドラジド

【化44】



30

40

【0219】

ステップ1: メチル3-ニトロ-4-[ (3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アミノ]ベンゾアート

0.7g (3.52mmol)のメチル-4-フルオロ-3-ニトロベンゾアート(市販)および0.674g (3.52mmol)の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサミン塩酸(市販)を7.0mLのテトラヒドロフランに入れた。0.38g (2.76mmol)の炭酸カリウムの添加後、反応混合物を50℃で24時間加熱した。反応混合物を水で希釈した。水性相を酢酸エチルおよびジクロロメタンで洗った。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した(dired)。溶媒の除去後、1.19gの未精製の生成物を事前に精製することなく次のステップで使用した。

50

## 【 0 2 2 0 】

ステップ2: メチル - 3 - アミノ - 4 - { [ 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ] アミノ } ベンゾアート

1. 8g ( 5 . 4mmol ) のメチル3 - ニトロ - 4 - [ ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アミノ ] ベンゾアートを酢酸エチル ( 120mL ) に溶解した。115mg ( 1 . 10mmol ) のPd/Cの添加後、反応混合物を水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。触媒を濾過して取り出し、溶媒を除去した後、未精製の生成物を事前に精製することなく使用した。

## 【 0 2 2 1 】

ステップ3: メチル - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシラート

テトラヒドロフラン ( 5 . 0mL ) 中のステップ2によるメチル - 3 - アミノ - 4 - { [ 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ] アミノ } ベンゾアート ( 0 . 2g、0 . 66mmol ) の溶液に、4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルイソチオシアナート ( CAS No . [ 64285 - 95 - 6 ] ; 117mg、0 . 66mmol ) を加えた。反応物を室温で50分間攪拌した。次いで、N , N' - ジイソプロピルカルボジイミド ( 166mg、1 . 31mmol ) を加え、反応物を70 °Cで24時間加熱した。室温まで冷却して溶媒を除去し、続いて未精製の生成物を精製した後、250mg ( 80% ) の所望の生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 0 . 97 ( s , 6H ) , 1 . 12 ( s , 6H ) , 1 . 22 - 1 . 38 ( m , 2H ) , 1 . 55 - 1 . 59 ( m , 2H ) , 2 . 00 - 2 . 09 ( m , 2H ) , 3 . 83 ( s , 3H ) , 4 . 52 - 4 . 77 ( m , 1H ) , 7 . 33 ( d , 2H ) , 7 . 63 - 7 . 79 ( m , 4H ) , 7 . 94 ( s , 1H ) , 9 . 13 ( s , 1H )

MS : ( ESI + , M + 1 ) : 490 .

## 【 0 2 2 2 】

ステップ4: 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

メチル2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシラート ( 100mg、0 . 20mmol ) を0 . 9mLのジオキササンに溶解した。9 . 78mg ( 0 . 41mmol ) のLiOHおよび0 . 3mLの水の添加後、反応混合物を70 °Cで2 . 5時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。残留物を水 ( 10mL ) で処理し、HCl ( 1N ) を用いてpH4の酸性にした。室温で2時間攪拌後、結晶を吸引して取り出し、水で洗い、100mg ( > 100% ) の所望の化合物を得た。この化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

## 【 0 2 2 3 】

ステップ5: N' - アセチル - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボヒドラジド

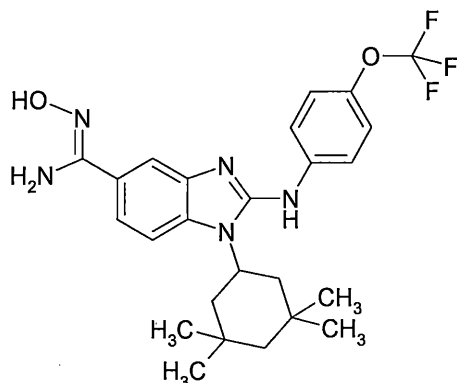
テトラヒドロフラン ( 5 . 0mL ) 中の2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 100mg、0 . 21mmol ) ( ステップ1 ) の溶液に、HATU ( 88mg、0 . 23mmol ) の存在下のアセトヒドラジド ( 18mg、0 . 23mmol ) およびN , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 80 μL、0 . 44mmol ) を加えた。反応混合物を60 °Cで24時間攪拌した。溶媒の除去後、未精製の生成物 ( 330mg ) をさらに精製することなく次のステップで使用した。

## 【 0 2 2 4 】

中間体1 - 7

N' - ヒドロキシ - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボイミドアミド

## 【化45】



10

## 【0225】

ステップ1: 3-ニトロ-4-[ (3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) アミノ ]  
ベンゾニトリル

0.348g (2.09mmol) の4-フルオロ-3-ニトロベンゾニトリル (市販) および0.402g (2.09mmol) の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサミン塩酸 (市販) を7.0mL のテトラヒドロフランに入れた。0.608g (4.40mmol) の炭酸カリウムの添加後、反応混合物を50℃で20時間加熱した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈した。水性相を酢酸エチルおよびジクロロメタンで洗った。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した (dried)。溶媒の除去後、0.630g (98%) の未精製の生成物を事前に精製することなく次のステップで使用した。

20

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.91 (s, 6H) 1.03 - 1.39 (m, 10H) 1.72 - 1.76 (m, 2H) 3.79 - 4.07 (m, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.84 (dd, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.51 (d, 1H)

## 【0226】

ステップ2: 3-アミノ-4-{ [3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル] アミノ }  
ベンゾニトリル

0.1g (0.33mmol) の3-ニトロ-4-[ (3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) アミノ ] ベンゾニトリルをテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) (5.0mL) に溶解した。7mg (0.07mmol) のPd/Cの添加後、反応混合物を水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。触媒を濾過して取り出し、溶媒を除去した後、未精製の生成物を事前に精製することなく使用した。

30

## 【0227】

ステップ3: 1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

105mg (0.33mmol) の3-アミノ-4-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシルアミノ) ベンゾニトリルを1.9mLのテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) に溶解した。72.9mg (0.33mmol) の4-イソチオシアナトフェニルトリフルオロメチルエーテルおよび84mgのN,N'-ジイソプロピルカルボジイミドを加え、反応混合物を70℃で17時間攪拌した。溶媒を除去し、211mg (>100%) の所望の化合物を得た。この化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

## 【0228】

ステップ4: N'-ヒドロキシ-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボイミドアミド

エタノール (3mL) 中の1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } -1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (211mg、ステップ3) の溶液に、ヒドロキシルアミン (85  $\mu\text{L}$ 、1.4mmol、50%水

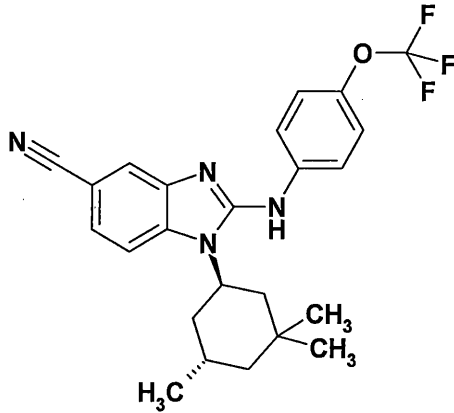
50

溶液)を加えた。反応物を室温で20時間攪拌した。溶媒の除去後、245mgの化合物を未精製の生成物として得た。この化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0229】

中間体1-8

(±)2- {[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(trans)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル  
【化46】

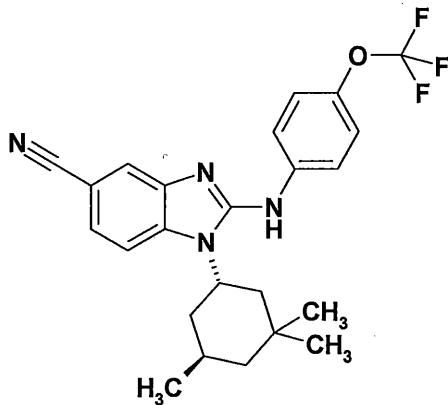


10

20

および

【化47】



30

【0230】

ステップ1: (±)3-ニトロ-4- {[ (trans)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル

300mg (1.8mmol)の4-フルオロ(Fluor)-3-ニトロベンゾニトリル(nitrobenzoni tril)(市販)および255mg (1.8mmol)の3,3,5-トリメチルシクロヘキサンアミン(立体異性体の混合物、市販)を5mLのテトラヒドロフラン(tetrahydrofurane)に溶解した。524mg (138mmol)の炭酸カリウムの添加後、反応混合物を50 で45時間加熱した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(Biotage SNAP、KP-SIL(登録商標)、溶離液:ヘキサン/酢酸エチル)にかけ、0.27g (52%)のtransジアステレオマーを(ラセミ混合物として)得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.94 - 1.03 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.3 (m, 1H) .

UPLC-MS (方法A):  $R_t$  = 1.56min; MS (ES+, M+1) 288.1; MS (ES-, M-1) 286.1.

1。

50

## 【 0 2 3 1 】

ステップ2: (±)3-アミノ-4- { [ (trans) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] アミノ } ベンゾニトリル

200mg (0.69mmol) の (±)3-ニトロ-4- { [ (trans) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] アミノ } ベンゾニトリル (ステップ1) を酢酸エチル (10mL) に溶解した。20mgのPd/C (10%Pd) の添加後、反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をガラス繊維フィルターで濾過して取り出し、酢酸エチルで洗った。溶媒を蒸発させ、未精製の生成物 (175mg、収率97%、ラセミ混合物としてのtransジアステレオマー) をさらに精製することなく次のステップで使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] = 0.86 (s, 3H), 0.92 (m, 6H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H).

UPLC-MS (方法B) :  $R_t = 1.58\text{min}$ ; MS (ES+, M+1) 443.3; MS (ES-, M-1) 441.3。

10

## 【 0 2 3 2 】

ステップ3: (±)2- { [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アミノ } - 1 - [ (trans) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

225mg (0.87mmol) の (±)3-アミノ-4- { [ (trans) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] アミノ } ベンゾニトリル (ステップ2) および191mgの1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを中間体1-7ステップ1と同様に反応させ、168mg (41%) の所望の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] = 0.98 (s, 3H), 1.06 - 1.15 (s, 6H), 1.20 - 1.30 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.42 - 1.55 (m, 2H), 1.64 (br., m, 1H), 2.19 - 2.37 (m, 2H), 4.74 (br. m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 3H), 9.23 (s, 1H).

UPLC-MS (方法A) :  $R_t = 1.60\text{min}$ ; MS (ES+, M+1) 288.1; MS (ES-, M-1) 286.1。

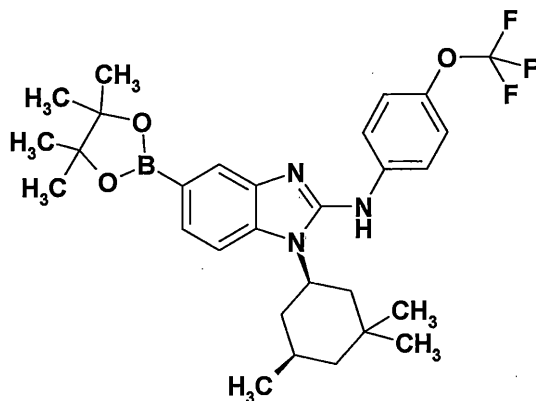
20

## 【 0 2 3 3 】

中間体1-9

5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - N - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 1 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

【化48】

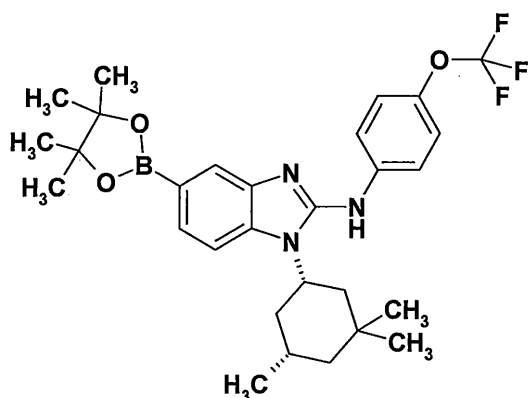


40

および



## 【化49】



10

## 【0234】

3g (6.04mmol) の (±)5-プロモ-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[ (cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン (中間体1-1)、2.3g (9.07mmol) のビス(ピナコラト)ジボロン、1.78g (19.13mmol) の酢酸カリウムおよび0.49g (0.60mmol) の1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)を、35mLの(脱気した)THF中、80 で3時間加熱した。不完全な反応のため、さらに触媒を加え、加熱を100 で4時間続けた。反応混合物を冷却して水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗い、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)した。溶媒を蒸発させ、残留物(2.62g=71.2%)をさらに精製することなく使用した。

20

UPLC-MS: R<sub>t</sub> = 1.60min; m/z = 544.3 (M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.91-1.10 (m, 10H), 1.29 (s, 12H), 1.40 (d, 2H), 1.68-1.95 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 9.04 (s, 1H)

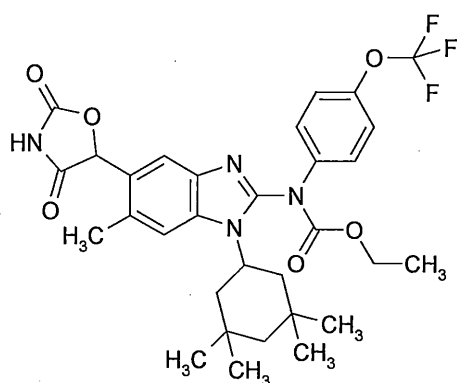
## 【0235】

中間体1-10

エチル[5-(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル][4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバマート

30

## 【化50】



40

## 【0236】

ステップ1: [6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{ [

50

4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル]メタノール

水素化アルミニウムリチウム (151mg、3.90mmol) をアルゴン下、テトラヒドロフラン (15mL) 中に懸濁させ、次いで、0 まで冷却した。テトラヒドロフラン (10mL) 中の中間体1-5のステップ3によるメチル6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート (1.0g、1.98mmol) の溶液を滴加した。反応物を0で30分間、次いで室温 (room temperate) で1時間攪拌した。ガスの発生が止まるまで硫酸ナトリウム十水和物を加えた。次いで、混合物を酢酸エチルで洗いながら celite に通して濾過した。濾液を蒸発させ、薄茶色のワックス状固体を得た。この固体をジクロロメタンと共に粉砕して、白色粉末として表題化合物 (0.69g、73%) を得た。

10

UPLC - MS (方法F)  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 476 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.91 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.60 (d, 2H), 1.98 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 4.41 (tt, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)

【0237】

ステップ2: 6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド

ステップ1による[6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メタノール (690mg、1.40mmol) をテトラヒドロフラン (15mL) に溶解し、安定化した2-ヨードキシ安息香酸 (1.08g、1.70mmol、45重量%) を加え、フラスコをホイルに包んだ。反応物を室温で8時間攪拌した。紫色の溶液を酢酸エチルで希釈し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗った。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥して真空下で濃縮し、藍色の固体を得た。未精製物をヘプタンと共に粉砕し、濾過してヘプタンで洗い、薄く赤みがかかった固体として表題化合物 (415mg、60%) を得た。

20

UPLC - MS (方法G):  $R_t = 0.86\text{min}$ ;  $m/z = 474 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 1.00 (s, 12H), 1.21 (d, 1H), 1.34 (d, 1H), 1.68 (d, 2H), 1.97 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.96 (s, 1H) 10.24 (s, 1H) .

30

【0238】

ステップ3: シアノ[2-{(エトキシカルボニル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチルエチルカーボネート

アセトニトリル (4mL) 中のステップ2による6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド (50mg、0.11mmol) の溶液に、シアノギ酸エチル (13mg、0.13mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (2mg、0.02mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、別のシアノギ酸エチル (13mg、0.13mmol) を加えた。さらに6時間後、塩水 (20mL) を加えることにより反応を停止し、混合物を酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、黄色のオイルとして表題化合物 (51mg、75%) を得た。この化合物をさらに精製することなく使用した。

40

UPLC - MS (方法G):  $R_t = 0.96\text{min}$ ;  $m/z = 645 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.85 - 1.10 (m, 12H), 1.10 - 1.70 (m, 10H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.00 - 4.20 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.26 (m, 1H) .

【0239】

50

ステップ4: 2-アミノ-1-[2-{(エトキシカルボニル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-オキソエチルエチルカーボネート

ステップ3によるシアノ[2-{(エトキシカルボニル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチルエチルカーボネート(51mg、0.08mmol)を塩酸(5mL、20mmol、ジオキサン中4M)に溶解し、塩酸水溶液(5mL、55mmol、11M)を0で加え、反応物をこの温度で30分間、室温で4時間攪拌した。水(100mL)を加えることにより反応を停止し、生じた沈殿物を濾過により回収した。固体を水(50mL)で洗い、次いで、トルエン(3×15mL)と共沸させ、無色の固体として表題化合物(56mg、89%)を得た。

10

UPLC-MS(方法G):  $R_t = 0.76\text{min}$ ;  $m/z = 663 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.85 - 1.10 (m, 12H), 1.10 - 1.70 (m, 10H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 4.00 - 4.20 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.20 - 8.00 (m, 6H)。

【0240】

ステップ5: エチル[5-(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル][4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバマート

ステップ4による2-アミノ-1-[2-{(エトキシカルボニル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-オキソエチルエチルカーボネート(56mg、0.07mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(13mg、0.08mmol)を加え、反応物を室温で5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残留物を酢酸エチル(50mL)に溶解した。有機層を水(15mL)および塩水(15mL)で洗い、固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、黄色のオイルとして表題化合物(42mg、94%)を得た。この化合物をさらに精製することなく使用した。

20

UPLC-MS(方法F):  $R_t = 0.78\text{min}$ ;  $m/z = 617 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.85 - 1.60 (m, 17H), 1.60 - 1.80 (m, 2H), 1.94 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.22 (br s, NH), 6.80 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.45 (d, 1H)。

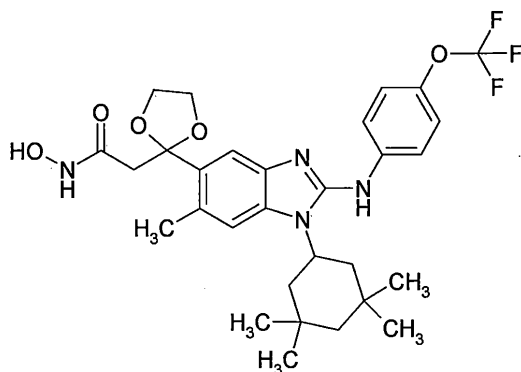
30

【0241】

中間体1-11

N-ヒドロキシ-2-{2-[6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,3-ジオキソラン-2-イル}アセトアミド

【化51】



40

【0242】

50

ステップ1: エチル3 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - オキソプロパノアート

中間体1 - 5のステップ4による6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (200mg, 0.98mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (15mL) 中の1, 1' - カルボニルジイミダゾール (166mg, 0.41mmol) の懸濁液に加えた。生じた混合物を50 で4時間攪拌した。塩化マグネシウム (93mg, 0.98mmol) およびエチルカリウムマロナート (167mg, 0.98mmol) を加え、溶液を110 で一晩攪拌した。水 (100mL) を加えることにより反応を停止し、生じた沈殿物を真空濾過により回収した。固体を酢酸エチル (100mL) に溶解し、aqueous hydrochloridic acid (1M, 50mL) で2回洗った。次いで、有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製し、薄黄色の固体として表題化合物 (210mg, 92%) を得た。

10

UPLC - MS (方法F) :  $R_t = 1.08\text{min}$  ;  $m/z = 560 (M+H)^+$  。

$^1\text{H} - \text{NMR} (300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$  : [ppm] = 1.03 (s, 6H) , 1.21 (s, 6H) , 1.10 - 1.40 (m, 5H) , 1.60 - 1.70 (m, 2H) , 1.85 - 2.00 (m, 2H) , 2.56 (s, 3H) , 4.03 (s, 2H) , 4.21 (q, 2H, 4.38 (m, 1H) , 7.10 - 7.30 (m, 5H) , 7.95 (s, 1H)

#### 【0243】

20

ステップ2: エチル{2 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル}アセタートおよび2 - ヒドロキシエチル{2 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル}アセタート

ステップ1によるエチル3 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - オキソプロパノアート (100mg, 0.18mmol) を1, 2 - エタンジオール (5mL) に溶解し、続いてメタンスルホン酸 (0.001mL, 0.02mmol) を加え、30 で5時間攪拌した。アンモニア (30mL, 水中で28%) を加えることにより反応を停止し、生じた沈殿物を真空濾過により回収した。固体を酢酸エチル (50mL) に溶解し、水 (2 x 20mL) で洗った。有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、エチル3 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 3 - オキソプロパノアート、エチル{2 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル}アセタートおよび2 - ヒドロキシエチル{2 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル}アセタートの混合物 (112mg) を薄黄色のオイルとして得た。この混合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

40

UPLC - MS (方法G) :  $R_t = 0.89\text{min}$  ;  $m/z = 560 (M+H)^+$  ;  $R_t = 0.92\text{min}$  ;  $m/z = 604 (M+H)^+$  ;  $R_t = 0.73\text{min}$  ;  $m/z = 620 (M+H)^+$  。

#### 【0244】

ステップ3: {2 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル}酢酸

ステップ2によるエチル3 - [6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール

50

ル - 5 - イル] - 3 - オキソプロパノアート、エチル { 2 - [ 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル} アセタートおよび 2 - ヒドロキシエチル { 2 - [ 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル} アセタートの混合物 ( 112mg ) を、メタノール ( 4mL ) および水 ( 1mL ) の混合物に溶解した。水酸化ナトリウム ( 12mg、0. 23mmol ) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。メタノールを蒸発により除去し、塩酸水溶液 ( 1M ) を用いて残留混合物を酸性にし、次いで、酢酸エチル ( 3 × 50mL ) で抽出した。合わせた有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、無色の固体として表題化合物 ( 60mg、2ステップを通じての収率58% ) を得た。この化合物をさらに精製することなく使用した。

10

UPLC - MS ( 方法F ) :  $R_t = 0. 89\text{min}$  ;  $m/z = 574 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : [ ppm ] = 0. 57 ( s, 6H ) , 0. 90 ( s, 6H ) , 1. 00 - 1. 24 ( m, 2H ) , 1. 40 - 1. 50 ( d, 2H ) , 1. 85 ( t, 2H ) , 2. 64 ( s, 3H ) , 3. 18 ( s, 2H ) , 3. 78 ( s, 2H ) , 4. 14 ( m, 1H ) , 6. 98 ( d, 2H ) , 7. 12 ( m, 3H ) , 8. 14 ( s, 1H ) .

#### 【 0 2 4 5 】

ステップ4 : N - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [ 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル} アセトアミド

20

N, N - ジメチルホルムアミド ( 5mL ) 中の 1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 34mg、0. 21mmol ) の溶液に、ステップ3による { 2 - [ 6 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [ 4 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル} 酢酸 ( 60mg、0. 10mmol ) を加えた。生じた混合物を 50 で4時間攪拌した。ヒドロキシルアミン塩酸 ( 15mg、0. 21mmol ) の添加後、混合物を 50 でさらに4時間攪拌した。次いで、水 ( 20mL ) を加えることにより反応を停止し、酢酸エチル ( 3 × 50mL ) で抽出した。合わせた有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、無色の固体として中間体 1 - 11 ( 68mg、51% ) を得た。この固体をさらに精製することなく使用した。

30

LCMS ( 方法C ) :  $R_t = 2. 28\text{min}$  ;  $m/z = 591 (M+H)^+$ 。

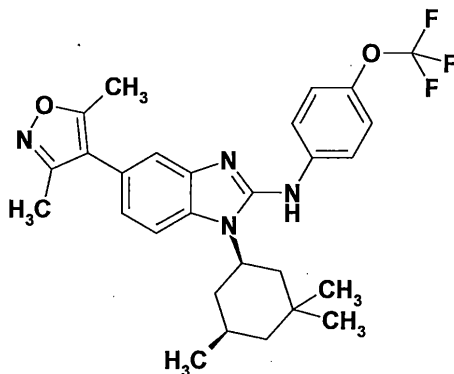
#### 【 実施例 】

#### 【 0 2 4 6 】

##### 実施例 2 - 1

( ± ) 5 - ( 3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル ) - N - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 - [ ( cis ) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

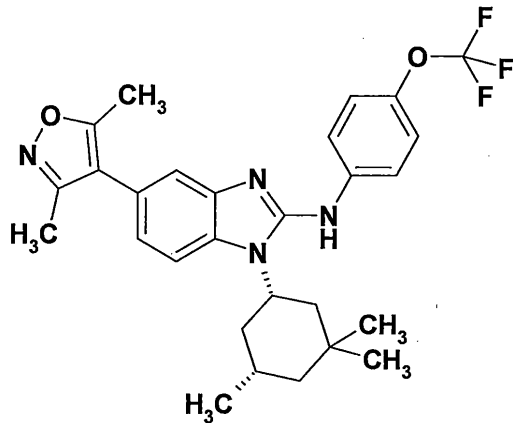
#### 【 化 5 2 】



40

50

および  
【化53】



10

3.2mLのジオキサンおよび0.46mLの水(いずれの溶媒も脱気した。)中の150mg(0.30mmol)の(±)5-ブromo-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-1)、85.2mg(0.60mmol)の(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)ボロン酸(市販、CAS-RN:16114-47-9)、24.7mg(0.03mmol)の1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)および96.1mg(0.91mmol)のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を電子レンジ内で110℃で60分間加熱した。反応混合物をフラッシュカラムにかけ、酢酸エチル(250mL)で洗い、触媒および塩を除去した。濾液を蒸発乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、103.1mg(66.6%)の表題化合物を得た。

20

UPLC-MS: R<sub>t</sub> = 1.53min; m/z = 513.2 (ES+, M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.92 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.22 (m, 4H), 1.34 - 1.50 (m, 2H), 1.72 - 1.97 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.68 (t, 1H), 6.93 - 7.03 (m, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 9.07 (s, 1H)。

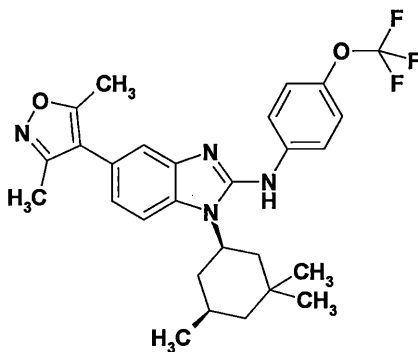
30

## 【0247】

## 実施例2-1-1

5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA

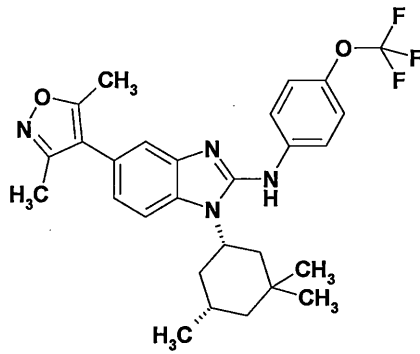
## 【化54】



40

または

## 【化55】



10

ラセミ化合物(±)5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(実施例2-1;67mg)をキラルHPLC(システム:Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC;カラム:Chiralpak(登録商標)IA、5 $\mu$ M 250×20mm;注入:4×0.5mLアセトン/DMSO中67mg;溶媒:ヘキサン、2-プロパノール、ジエチルアミン(70:30:0.1);流量:25mL/min;検出:UV 254 nm)によりそのエナンチオマーに分離し、20mgの表題化合物(エナンチオマーA、保持時間範囲:4.8~7.0min)および25mgのエナンチオマーB(実施例2-1-2に記載)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): [ppm] = 0.90 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.17 (m, 4H), 1.34 - 1.52 (m, 2H), 1.72 - 1.96 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.68 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 2H), 9.07 (s, 1H)。

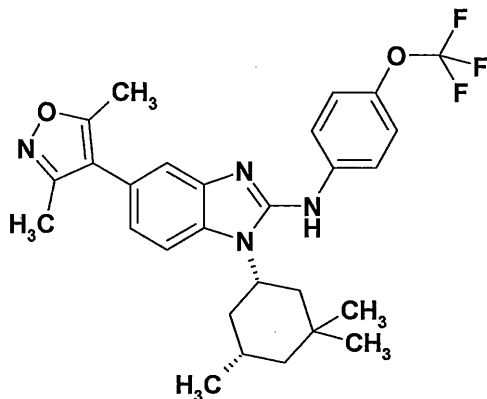
## 【0248】

## 実施例2-1-2

5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB

30

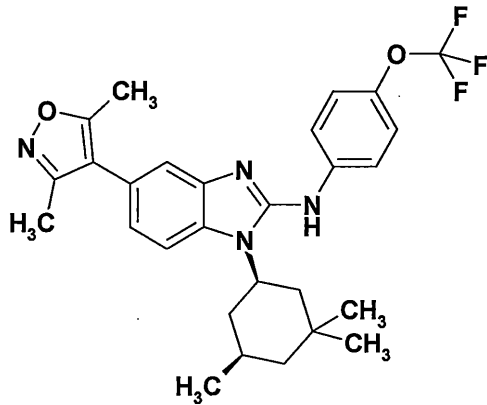
## 【化56】



40

または

## 【化57】



10

ラセミ化合物 (±) 5 - (3,5 - ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(cis) - 3,3,5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン (実施例2 - 1 ; 67mg) をキラルHPLC (システム : Agilent Prep 1200、2 × Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5 μM 250 × 20mm ; 注入 : 4 × 0.5mLアセトン / DMSO中67mg ; 溶媒 : ヘキサン、2 - プロパノール、ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 25mL / min ; 検出 : UV 254 nm) によりそのエナンチオマーに分離し、25mgの表題化合物 (エナンチオマーB、保持時間範囲 : 10.5 ~ 13.8min) および20mgのエナンチオマーA (実施例2 - 1 - 1に記載) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO -  $d_6$ ) : [ppm] = 0.89 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.19 (m, 4H), 1.32 - 1.54 (m, 2H), 1.70 - 1.97 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.68 (br. s., 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.72 - 7.92 (m, 2H), 9.07 (s, 1H) .

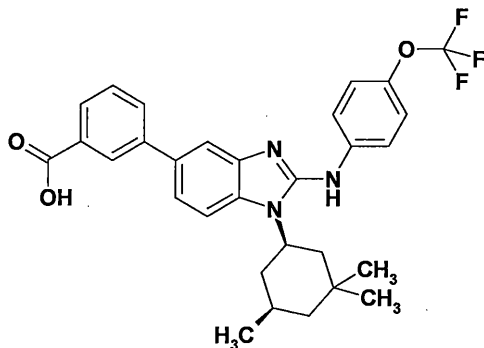
## 【0249】

## 実施例2 - 2

(±) 3 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1 - [(cis) - 3,3,5 - トリメチルシクロヘキシル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) 安息香酸

30

## 【化58】

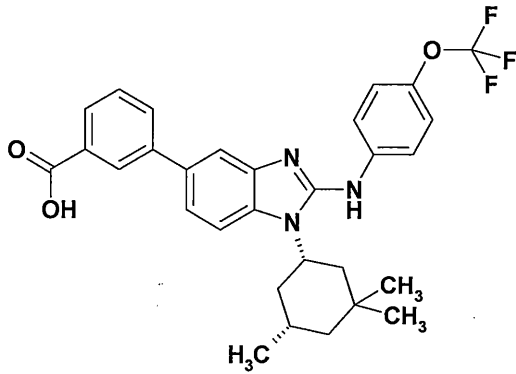


40

および



## 【化59】



10

100mg (0.18mmol) の (±) メチル3 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - [ (cis) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) ベンゾアート (実施例2 - 15) を0.8mLのジオキサソリンに溶解した。8.7mg (0.36mmol) のLiOHおよび0.26mLの水を加え、反応混合物を70℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を水(10mL)中に懸濁させた。混合物をpH4(1N HCl)まで酸性化した後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。固体を濾過して取り出し、水で洗って一晩乾燥し、75.8mg (73.9%)の表題化合物を得た。

20

UPLC - MS :  $R_t = 1.37\text{min}$  ;  $m/z = 538.2$  (ES+, M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO -  $d_6$ ) : [ppm] = 0.88 - 1.18 (m, 10H), 1.38 - 1.56 (m, 2H), 1.72 - 1.98 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 4.71 (br., 1H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.85 - 7.98 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.32 (br., 1H), 12.99 (br., 1H)。

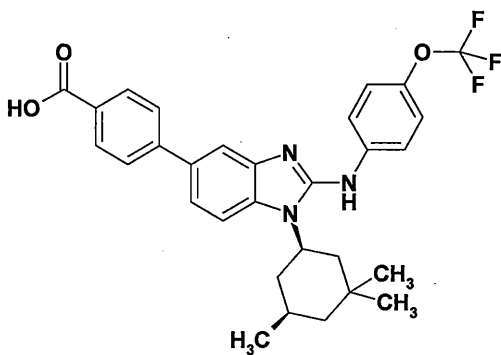
## 【0250】

## 実施例2-3

(±)4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - [ (cis) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) 安息香酸

## 【化60】

30



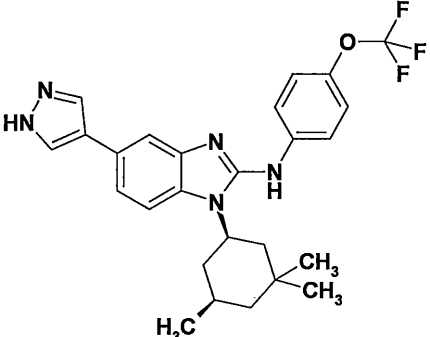
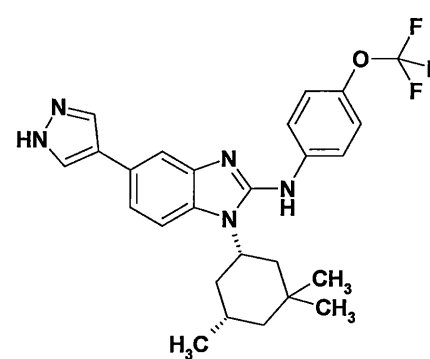
40

および



【表 2 A】

表 1

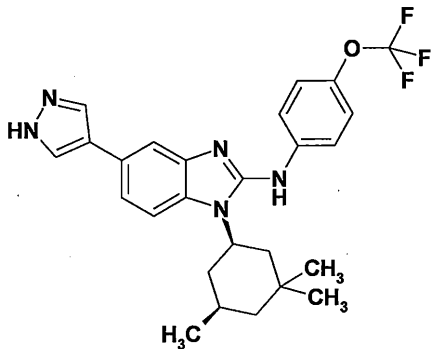
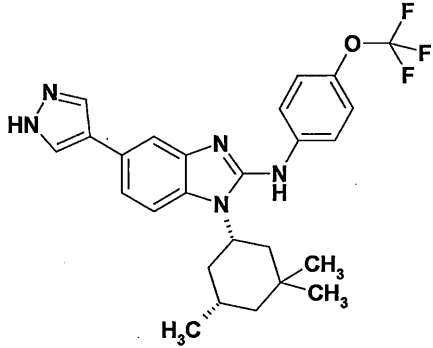
実施例 (中間体 ; ポ ロン酸 : CAS- RN)	構造 / 名称	方法 / 分析データ
2-4, (1-1, 1188405- 87-9)	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(1H-ピラゾール-4-イル) )-N-[4-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]-1-[(cis)-3,3 ,5-トリメチルシクロヘキシル]- 1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.29\text{min}</math> ; <math>m/z = 484.2</math> (ES+, M +1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.24 (m, 4H), 1.31 - 1.49 (m, 2H), 1.67 - 1.96 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 1H), 7.75 - 7.95 (m, 3H), 8.09 (br., 1H), 9.01 (s, 1H), 12.79 (br., 1H).</p>

10

20

30

【表 2 B】

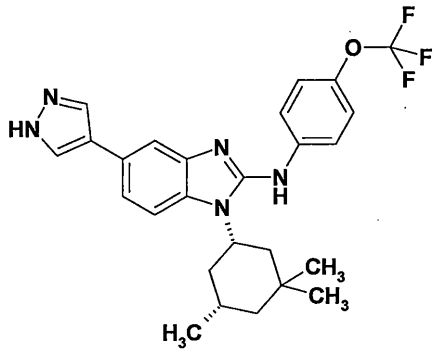
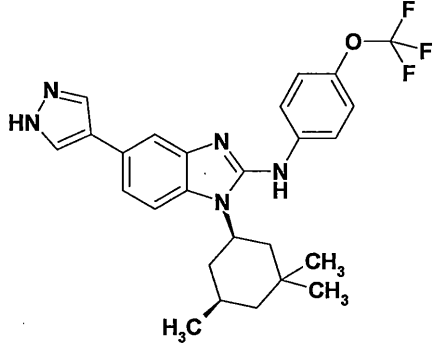
<p>2-4-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (1H-ピラゾール-4-イル) - N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5 -トリメチルシクロヘキシル] -1H -ベンゾイミダゾール-2-アミン、 エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、 DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録 商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×30mm ; 注入 : 1×4mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 25mg ; 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール/ ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 50mL /min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 21.6~28.0min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.18 (m, 4H), 1.28 - 1.51 (m, 2H), 1.66 - 1.94 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 4.64 (br., 1H), 7.19 - 7.40 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, H), 7.75 - 8.19 (very br., 2H), 9.00 (s, 1H), 12.78 (br., 1H).</p>
---	--

10

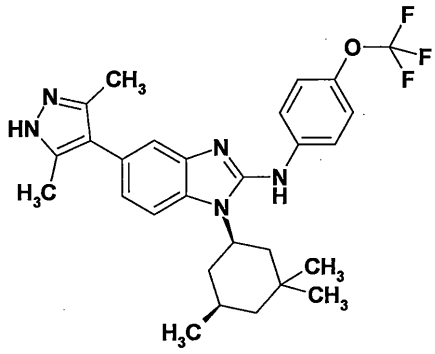
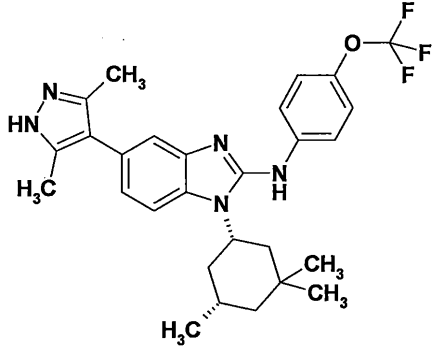
20

30

【表 2 C】

<p>2-4-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (1H-ピラゾール-4-イル) - N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5 -トリメチルシクロヘキシル] -1H -ベンゾイミダゾール-2-アミン、 エナンチオマー-B</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、 DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録 商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×30mm ; 注入 : 1×4mL ジクロロメタン/メタノ ール (1 : 1) 中 25mg ; 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノ ール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 50mL /min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 28.0~34.1min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.18 (m, 4H), 1.28 - 1.51 (m, 2H), 1.68 - 1.97 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 4.62 (br., 1H), 7.19 - 7.40 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, H), 7.75 - 8.19 (very br., 2H), 9.00 (s, 1H), 12.78 (br., 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
--	---	-------------------------------

【表 2 D】

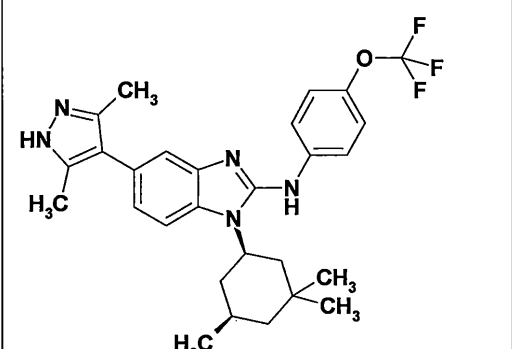
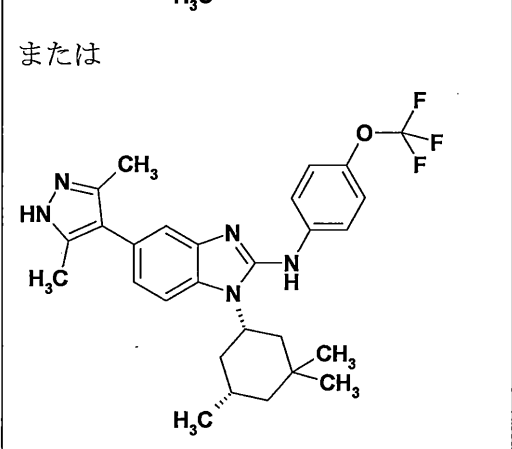
<p>2-5, (1-1; 947533- 31-5)</p>  <p>および</p>  <p>(±) 5- (3, 5-ジメチル-1H-ピ ラゾール-4-イル) -N- [4- (ト リフルオロメトキシ) フェニル] -1 - [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシ クロヘキシル] -1H-ベンゾイミダ ゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.31\text{min}</math> ; <math>m/z = 512.3</math> (ES+, M +1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.17 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 1.72 - 1.95 (m, 3H), 2.00 - 2.22 (m, 7H), 4.66 (br. s., 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 9.03 (s, 1H), 12.20 (br., 1H).</p>
--	---

10

20

30

【表 2 E】

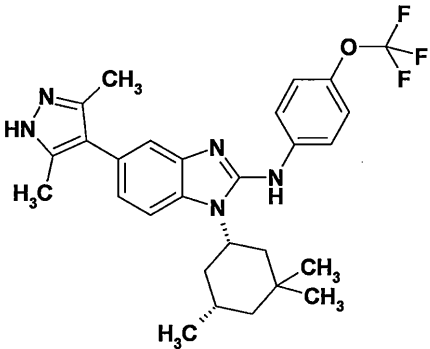
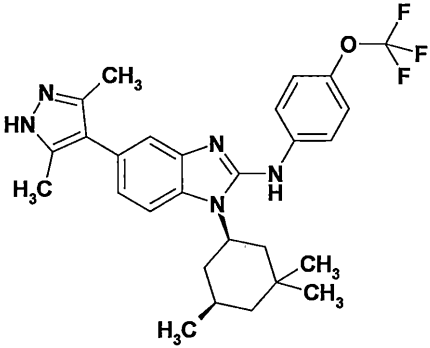
<p>2-5-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ ( cis ) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 45mg ; 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; R<sub>t</sub> = 4.5 ~ 5.4min.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.87 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.17 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 1.73 - 1.97 (m, 3H), 2.01 - 2.22 (m, 7H), 4.66 (br., 1H), 6.92 (d, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 9.02 (s, 1H), 12.16 (br. s., 1H).</p>
---	--

10

20

30

【表 2 F】

<p>2-5-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 45mg ; 溶媒 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t = 7.4 \sim 8.6</math>min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.20 (m, 4H), 1.33 - 1.51 (m, 2H), 1.73 - 1.94 (m, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 4.66 (br., 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 12.15 (br. s., 1H).</p>
---	---

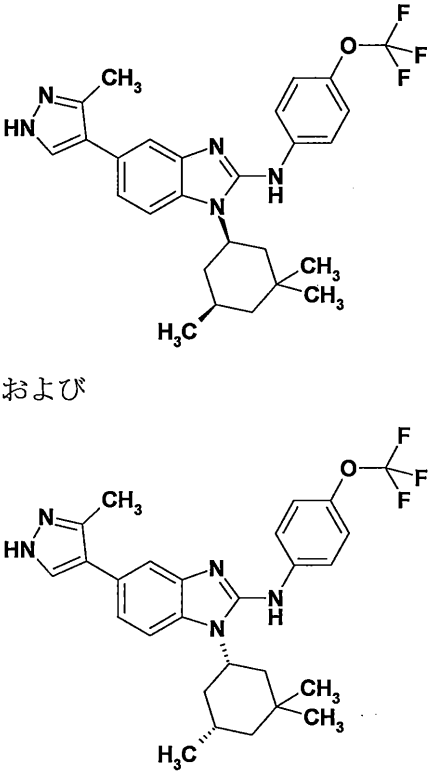
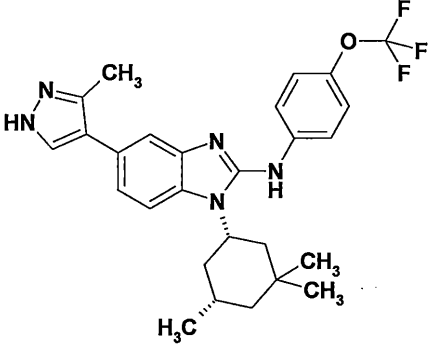
10

20

30



【表 2 G】

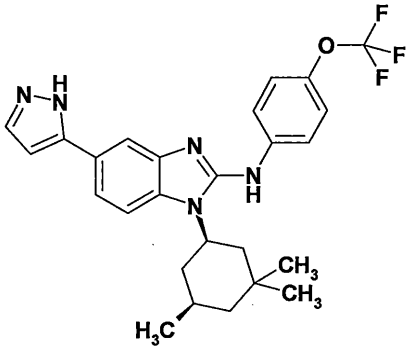
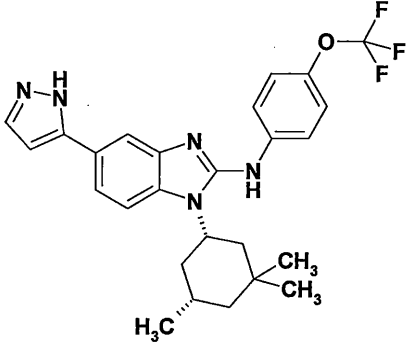
<p>2-7 (1-1; 1009071-34-4)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS (方法 B) : <math>R_t = 1.55\text{min}</math> ; <math>m/z = 498.2</math> (ES+, M+1) 。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.86 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.20 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 1.69 - 1.96 (m, 3H), 1.97 - 2.14 (m, 1H), 2.33 (br., 3H), 4.65 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.48 - 7.70 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 12.52 (br., 1H).</p>
------------------------------------	--	---

10

20

30

【表 2 H】

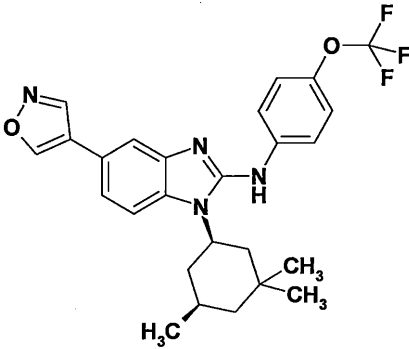
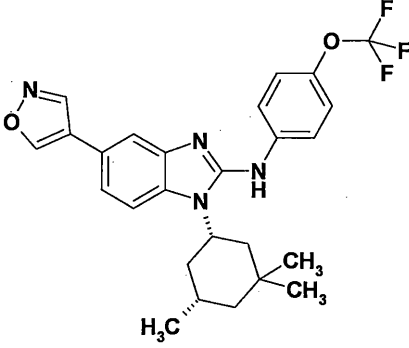
<p>2-8 (1-1; 1217500-54-3)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.32\text{min}</math> ; <math>m/z = 484.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.16 (m, 4H), 1.32 - 1.50 (m, 2H), 1.68 - 1.97 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.72 (m, 3H), 7.72 - 7.89 (m, 3H), 9.05 (s, 1H), 12.70 (br., 1H).</p>
------------------------------------	---	--

10

20

30

【表 2 I】

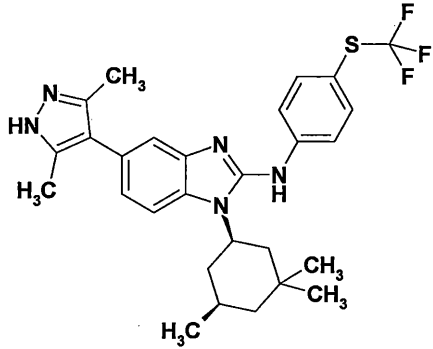
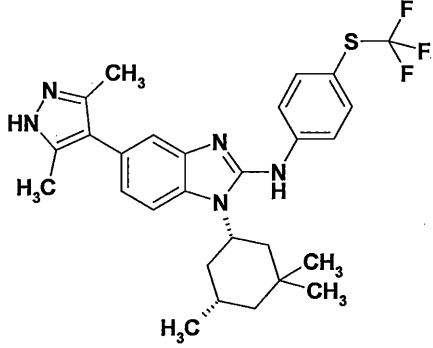
<p>2-9 (1-1; 1008139-25-0)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- [4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル ] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.43\text{min}</math> ; <math>m/z = 485.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.18 (m, 4H), 1.32 - 1.49 (m, 2H), 1.69 - 1.96 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.73 - 7.91 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).</p>
------------------------------------	---	--

10

20

30

【表 2 J】

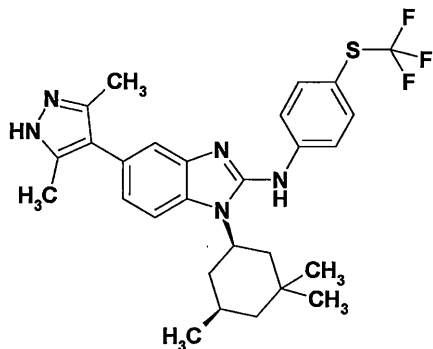
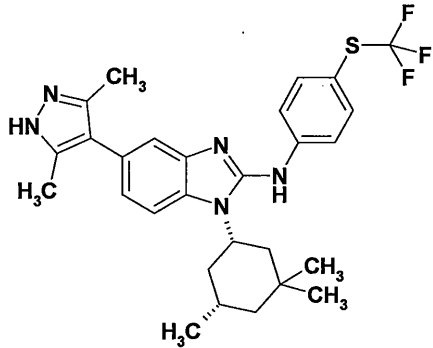
<p>2-10 (1-2; 947533-31-5)</p>  <p>および</p>  <p>(±) 5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- {4- [ (トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS (方法 B) : <math>R_t = 1.66\text{min}</math> ; <math>m/z = 528.2</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.92 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.28 (m, 4H), 1.34 - 1.52 (m, 2H), 1.72 - 1.96 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 2.20 (br., s, 6H), 4.67 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 3H), 7.76 - 7.94 (m, 2H), 9.25 (s, 1H), 12.19 (br., 1H).</p>
---	---

10

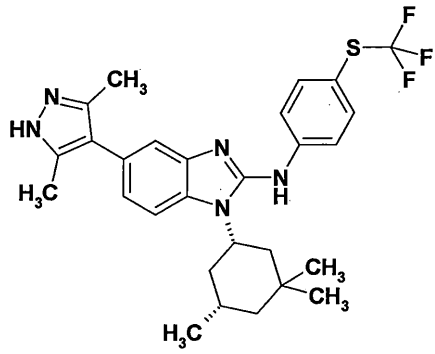
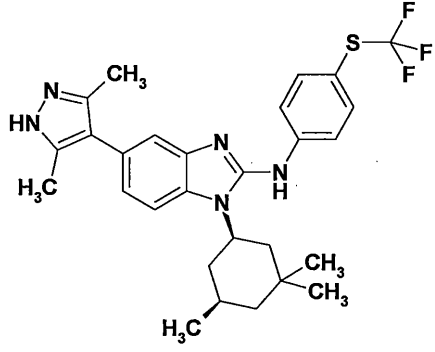
20

30

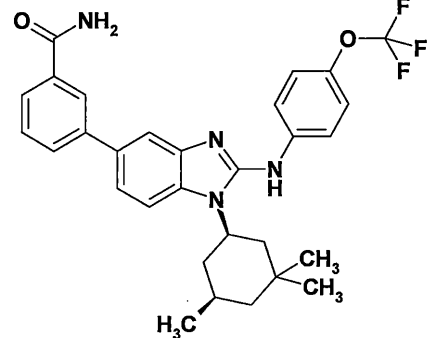
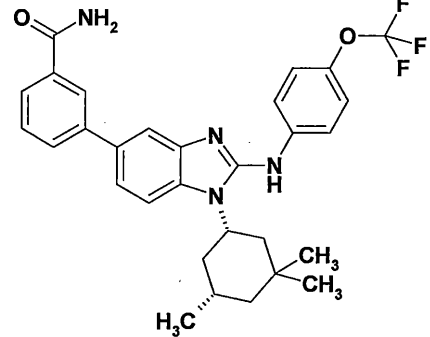
【表 2 K】

<p>2-10-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- {4- [ (トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 2×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 22mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t=2\sim 2.98</math>min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.31 (m, 10H), 1.33 - 1.53 (m, 2H), 1.72 - 1.94 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.18 (s, 6H), 4.67 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.51 - 7.71 (m, 3H), 7.83 (d, 2H), 9.26 (s, 1H), 12.19 (br. s., 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
---	---	-------------------------------

【表 2 L】

<p>2-10-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- {4- [ (トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 2×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 22mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math>=5~5.73min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.88 - 1.27 (m, 10H), 1.33 - 1.52 (m, 2H), 1.73 - 1.97 (m, 3H), 1.99 - 2.15 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.26 (d, 1H), 4.67 (br., 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 3H), 7.83 (d, 2H), 9.26 (s, 1H), 12.19 (br. s., 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
---	--	-------------------------------

【表 2 M】

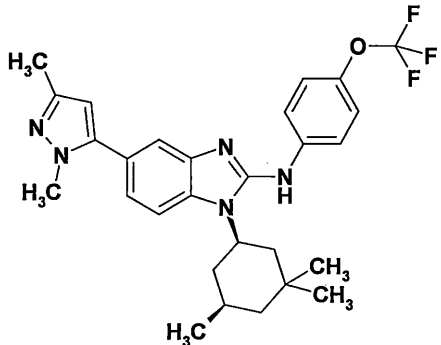
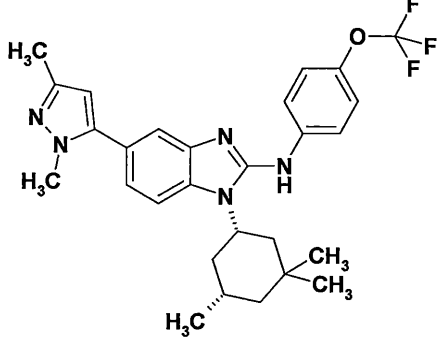
<p>2-11 (1-1; 351422-73-6)</p>  <p>および</p>  <p>(±) 3- (2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } -1 - [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ベンズアミド</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.29\text{min}</math> ; <math>m/z = 537.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.86 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.22 (m, 4H), 1.33 - 1.50 (m, 2H), 1.70 - 1.95 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 7.26 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.58 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.73 - 7.91 (m, 5H), 8.04 - 8.23 (m, 2H), 9.11 (s, 1H).</p>
--	---

10

20

30

【表 2 N】

<p>2-12 (1-1; 847818-68-2)</p>  <p>および</p>  <p>(±) -5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.48\text{min}</math> ; <math>m/z = 512.3</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.97 - 0.99 (m, 6H), 1.06 - 1.15 (m, 4H), 1.43 (t, 2H), 1.73 - 1.91 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 2H), 9.13 (s, 1H).</p>
---	--

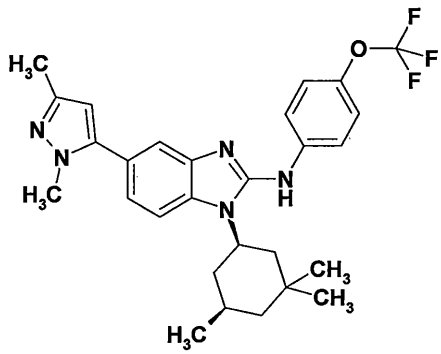
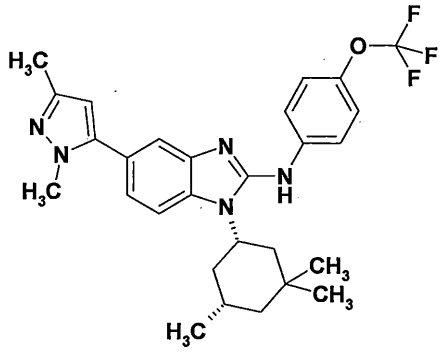
10

20

30



【表 20】

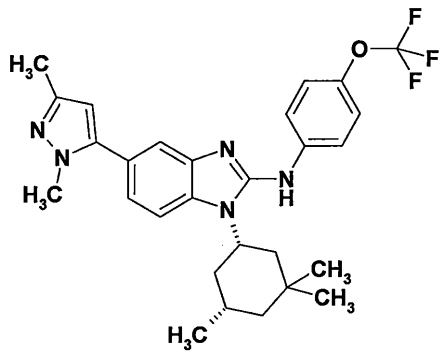
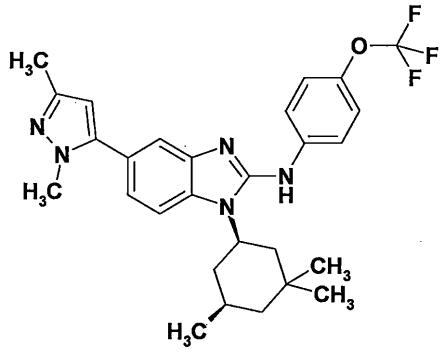
<p>2-12-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ ( cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent : Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Gilson : Liquid Handler 215 ; カラム : Chiralpak (登録商標) ID 5<math>\mu</math>m 250×30mm ; 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール / ジエチルアミン ( 70 : 30 : 0.1 ) ; 流量 : 50mL / min ; 温度 : RT ; 溶液 : 32mg / 1.6mL DCM / MeOH ; 注入 : 2×0.8mL ; 検出 : UV 254nm ; R<sub>t</sub> = 11.5~13.5min。</p>
---	--

10

20

30

【表 2 P】

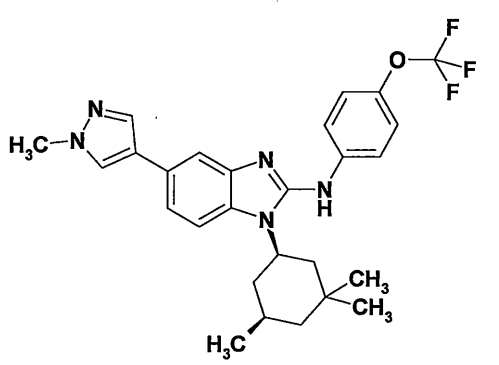
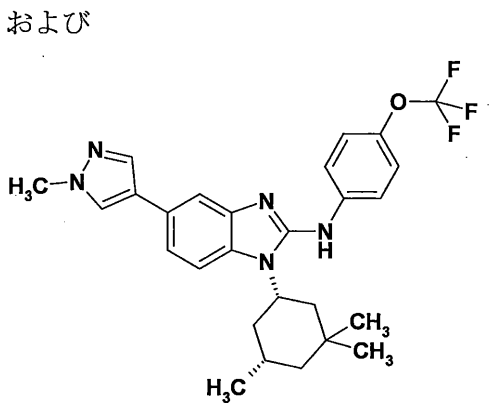
<p>2-12-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ ( cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent : Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Gilson : Liquid Handler 215 ; カラム : Chiralpak (登録商標) ID 5<math>\mu</math>m 250×30mm ; 溶媒 : ヘキサン / 2-プロパノール / ジエチルアミン ( 70 : 30 : 0.1 ) ; 流量 : 50mL / min ; 温度 : RT ; 溶液 : 32mg / 1.6mL DCM / MeOH ; 注入 : 2×0.8mL ; 検出 : UV 254nm ; R<sub>t</sub> = 23.4~27.2min。</p>
---	--

10

20

30

【表 2 Q】

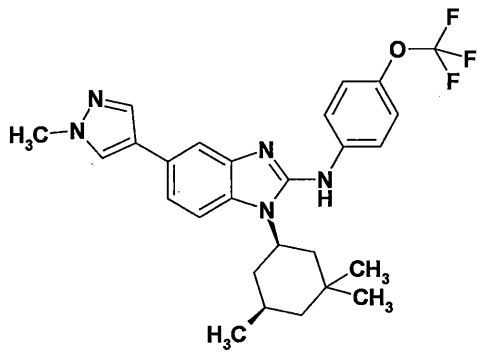
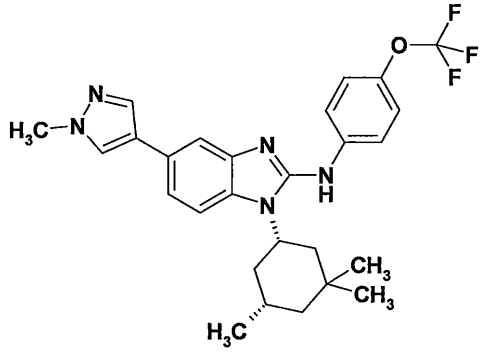
<p>2-13 (1-1; 847818-55-7)</p> <p>および</p>  <p>および</p>  <p>(±) -5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [(cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.28\text{min}</math> ; <math>m/z = 498.2</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.16 (m, 10H), 1.33 - 1.49 (m, 2H), 1.67 - 1.96 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.63 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.73 - 7.89 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).</p>
---	---

10

20

30

【表 2 R】

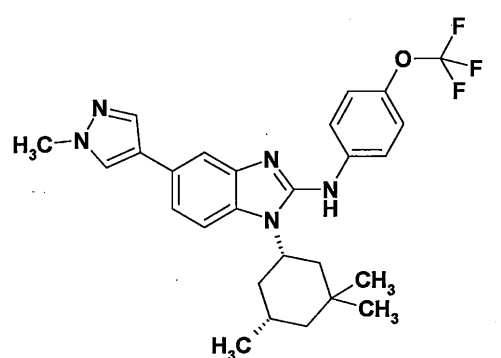
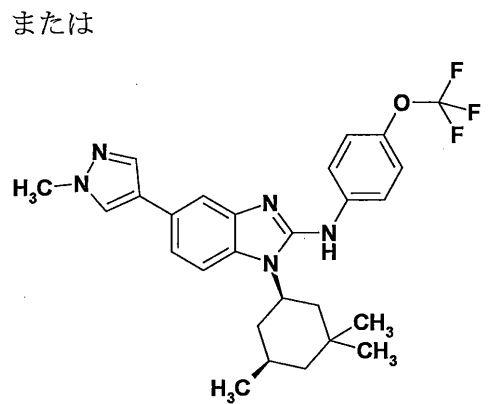
<p>2-13-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イール) -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×30mm ; 注入 : 2×1mL ジクロロメタン中 50mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 50mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 7.3~8.5min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.17 (m, 10H), 1.32 - 1.48 (m, 2H), 1.69 - 1.96 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.64 (br., 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 - 7.88 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).</p>
---	---

10

20

30

【表 2 S】

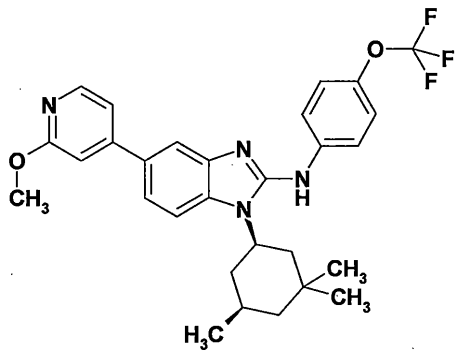
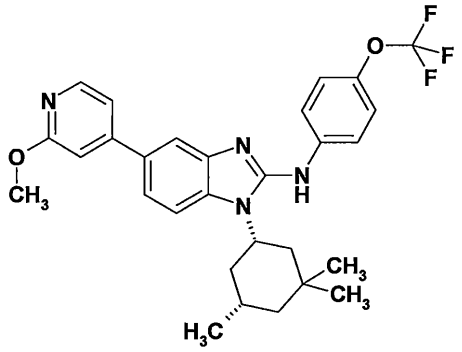
<p>2-13-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4- -イル) -N- [4- (トリフルオロ メトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシ ル] -1H-ベンゾイミダゾール-2- アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、 DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録 商標) ID、5<math>\mu</math>M 250×30mm ; 注入 : 2×1mL ジクロロメタン中 50mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 50mL/ min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 8.7~10.9min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.48 (m, 2H), 1.69 - 1.97 (m, 3H), 2.04 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.55 - 4.71 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.75 - 7.88 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).</p>
---	--

10

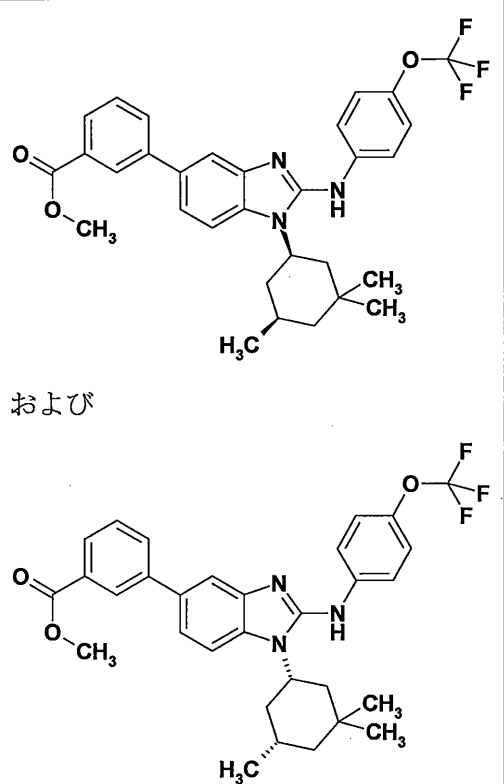
20

30

【表 2 T】

<p>2-14 (1-1; 762262-09-9)</p>  <p>および</p>  <p>(±) 5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.58\text{min}</math> ; <math>m/z = 525.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.22 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 1.70 - 1.97 (m, 3H), 2.09 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.68 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 9.11 (s, 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
--	---	-------------------------------

【表 2 U】

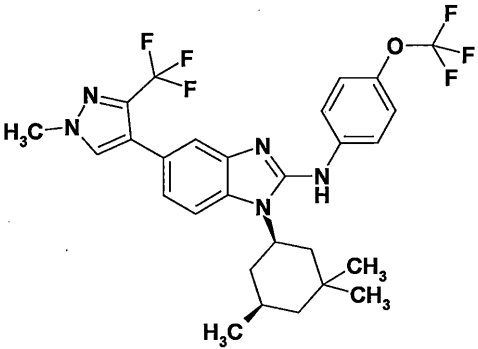
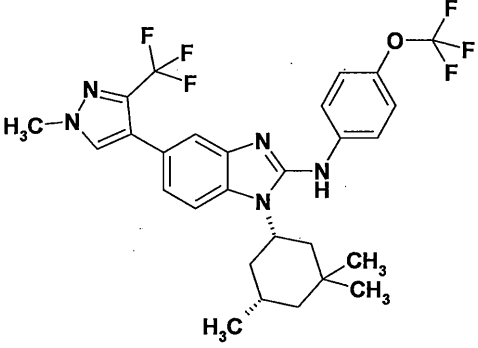
<p>2-15 (1-1; 99769-19-4)</p> <p>および</p>  <p>(±) メチル 3- (2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ベンゾアート</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.62\text{min}</math> ; <math>m/z = 552.2</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.20 (m, 4H), 1.36 - 1.51 (m, 2H), 1.72 - 1.95 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.69 (br., 1H), 7.26 - 7.41 (m, 3H), 7.55 - 7.71 (m, 3H), 7.80 - 7.99 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).</p>
--	--

10

20

30

【表 2 V】

<p>2-16 (1-1; 1138450-30-2)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.49\text{min}</math> ; <math>m/z = 566.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.89 - 1.20 (m, 10H), 1.33 - 1.52 (m, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.67 (br., 1H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 7.27 - 7.43 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).</p>
-------------------------------------	---	--

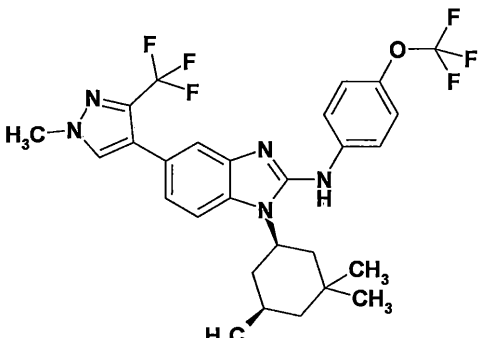
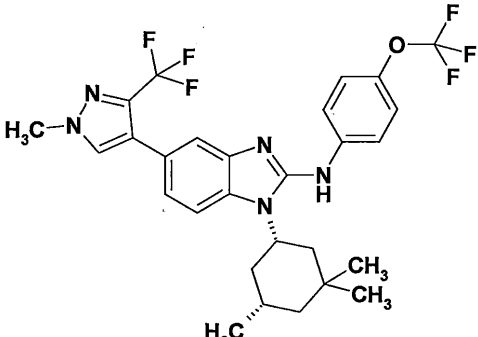
10

20

30



【表 2 W】

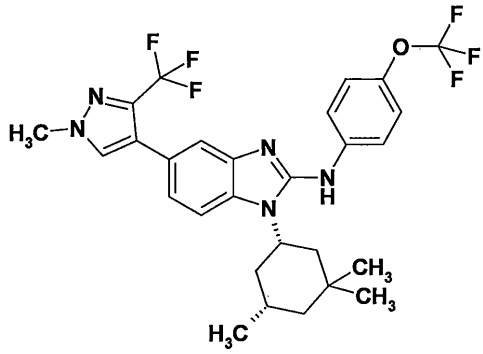
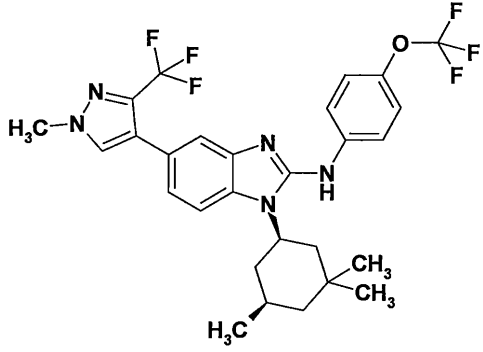
<p>2-16-1</p>	 <p>または</p>  <p>5- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 50mg ; 溶媒 : ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 5.7~6.9min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.16 (m, 4H), 1.32 - 1.48 (m, 2H), 1.73 - 1.93 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.66 (br., 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).</p>
---------------	--	---

10

20

30

【表 2 X】

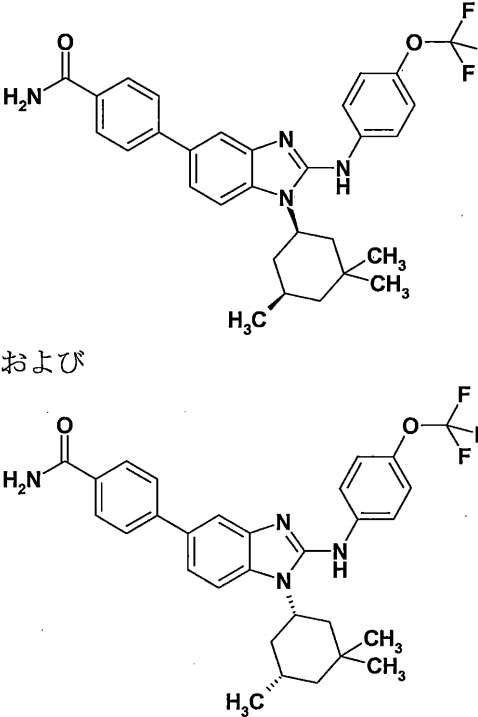
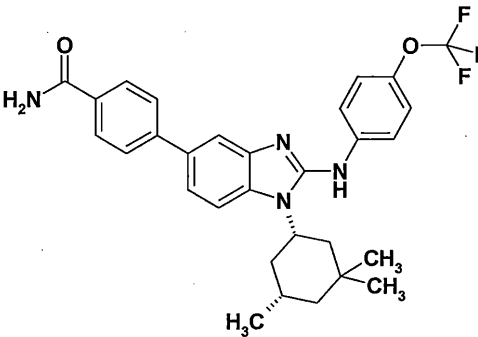
<p>2-16-2</p>  <p>または</p>  <p>5- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 50mg ; 溶媒 : ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 9.7 ~ 11.5min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.17 (m, 4H), 1.35 - 1.49 (m, 2H), 1.70 - 1.94 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.66 (t, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).</p>
--	---

10

20

30

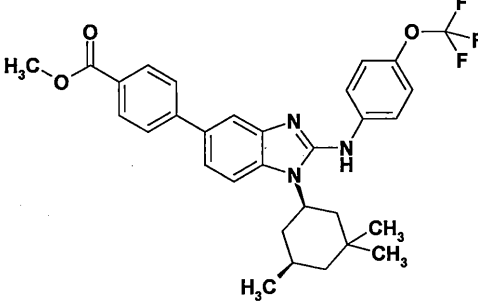
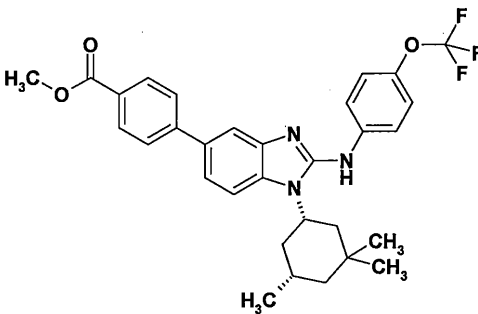
【表 2 Y】

<p>2-17 (1-1; 123088-59-5)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 4- (2- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } -1 - [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ベンズアミド</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.32\text{min}</math> ; <math>m/z = 537.2</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.88 - 1.19 (m, 10H), 1.32 - 1.52 (m, 2H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 4.68 (br., 1H), 7.27 - 7.43 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 3H), 7.86 (d, 2H), 7.90 - 8.07 (m, 3H), 9.11 (s, 1H).</p>
------------------------------------	--	--

10

20

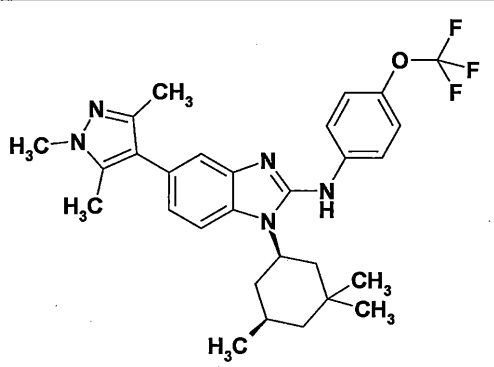
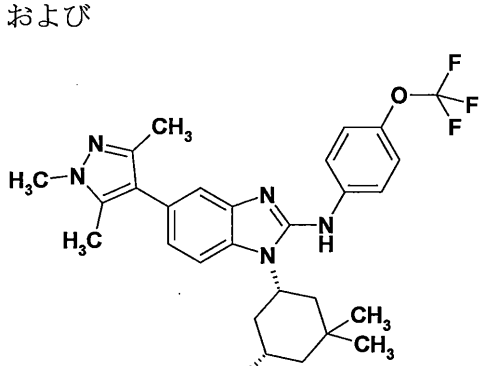
【表 2 Z】

<p>2-18 (1-1; 99768-12-4)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) メチル-4-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ベンゾアート</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.60\text{min}</math> ; <math>m/z = 552.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.86 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.22 (m, 4H), 1.33 - 1.52 (m, 2H), 1.72 - 1.96 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.68 (br., 1H), 7.27 - 7.43 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.70 - 7.91 (m, 5H), 7.93 - 8.09 (m, 2H), 9.10 (s, 1H).</p>
-----------------------------------	---	---

10

20

【表 2 A A】

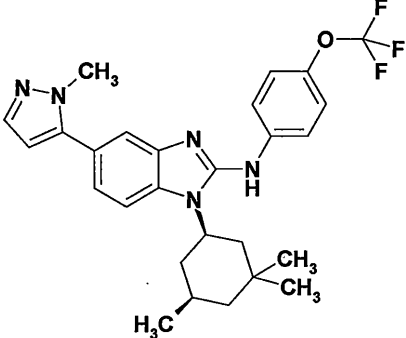
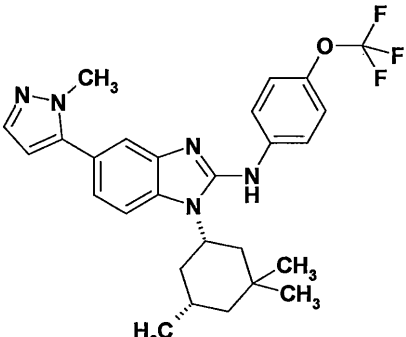
<p>2-19 (1-1: 847818-62-6)</p> <p>および</p>  <p>および</p>  <p>(±) N- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -5- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.31\text{min}</math> ; <math>m/z = 526.3</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.50 (m, 2H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.00 - 2.16 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.66 (t, 1H), 6.82 - 6.93 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 2H), 9.02 (s, 1H).</p>
--	--

10

20

30

【表 2 A B】

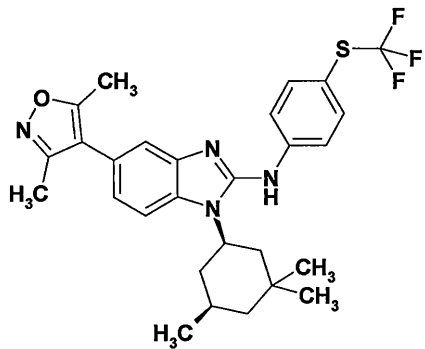
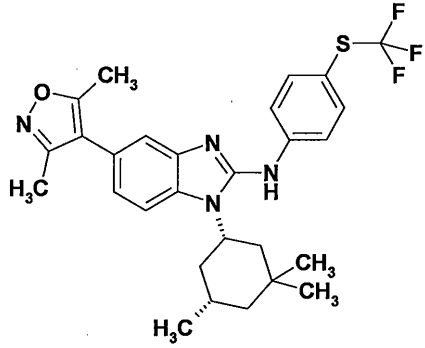
<p>2-20 (1-1; 720702-41-0)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.44\text{min}</math> ; <math>m/z = 498.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.22 (m, 10H), 1.27 - 1.51 (m, 2H), 1.72 - 1.99 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.61 - 4.78 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 9.12 (s, 1H).</p>
------------------------------------	---	--

10

20

30

【表 2 A C】

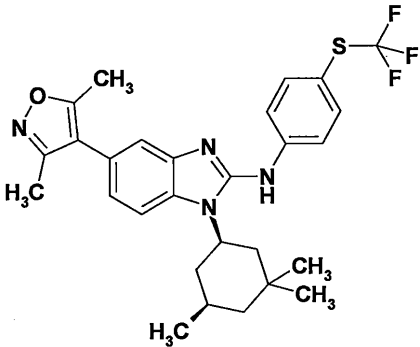
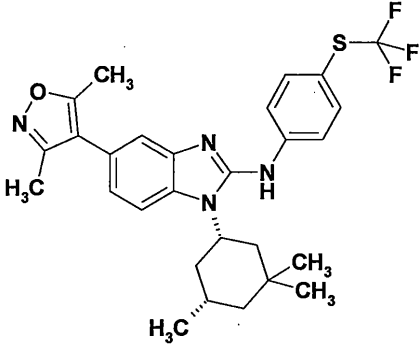
<p>2-21 (1-2; 16114-47-9)</p>  <p>および</p>  <p>(±) 5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- {4- [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [(cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.68\text{min}</math> ; <math>m/z = 529.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.18 (m, 10H), 1.36 - 1.51 (m, 2H), 1.70 - 1.97 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.69 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 3H), 7.85 (d, 2H), 9.30 (s, 1H).</p>
---	--

10

20

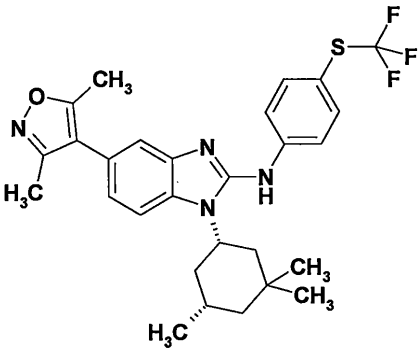
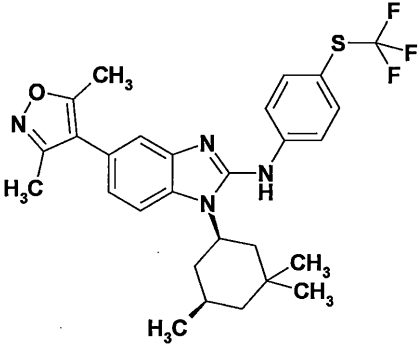
30

【表 2 A D】

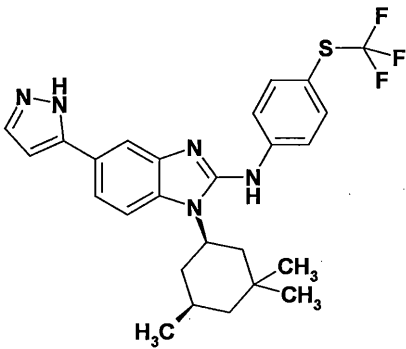
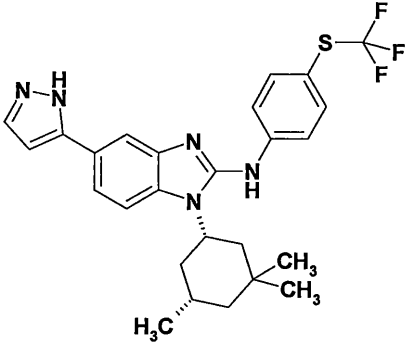
<p>2-21-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- {4- [ (トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 55mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 10.0 ~ 11.9min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.20 (m, 4H), 1.35 - 1.50 (m, 2H), 1.75 - 1.94 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.69 (br., 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 3H), 7.85 (d, 2H), 9.30 (s, 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
--	--	-------------------------------



【表 2 A E】

<p>2-21-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- {4- [ (トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル} -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 55mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t = 25.4 \sim 28.4</math>min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.20 (m, 10H), 1.34 - 1.53 (m, 2H), 1.75 - 1.94 (m, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.69 (br., 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 3H), 7.85 (d, 2H), 9.31 (s, 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
--	--	-------------------------------

【表 2 A F】

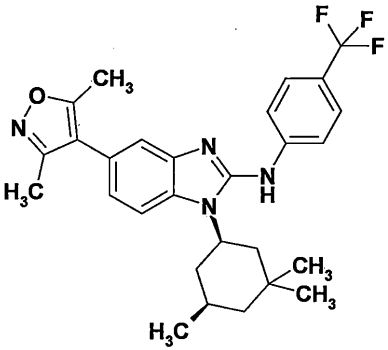
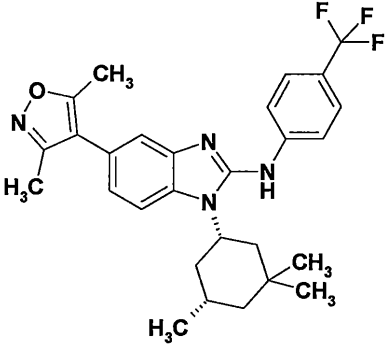
<p>2-22 (1-2; 1217500-54-3)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-{4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS (方法 B) : <math>R_t = 1.63\text{min}</math> ; <math>m/z = 500.2</math> (ES+, M+1)。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.89 - 1.20 (m, 10H), 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.70 - 1.97 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 4.66 (br., 1H), 6.61 - 6.73 (m, 1H), 7.48 - 7.73 (m, 5H), 7.78 - 7.92 (m, 3H), 9.28 (s, 1H), 12.7 (very br., 1H).</p>
-------------------------------------	--	--

10

20

30

【表 2 A G】

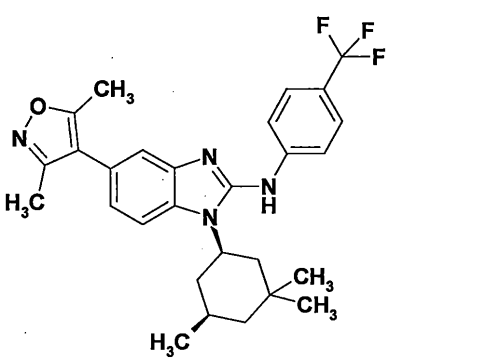
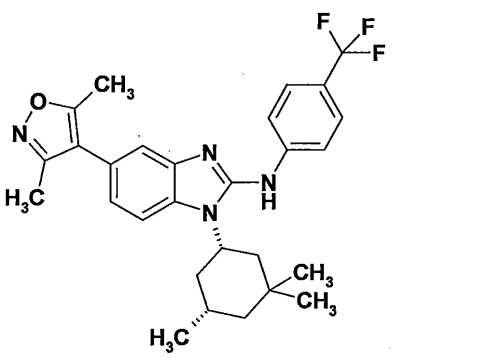
<p>2-23 (1-3; 16114-47-9)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS : <math>R_t = 1.59\text{min}</math> ; <math>m/z = 497.2</math> (ES+, M+1)。 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.17 (m, 10H), 1.29 - 1.52 (m, 2H), 1.73 - 1.96 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.71 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 7.92 (d, 2H), 9.32 (s, 1H).</p>
-----------------------------------	---	--

10

20

30

【表 2 A H】

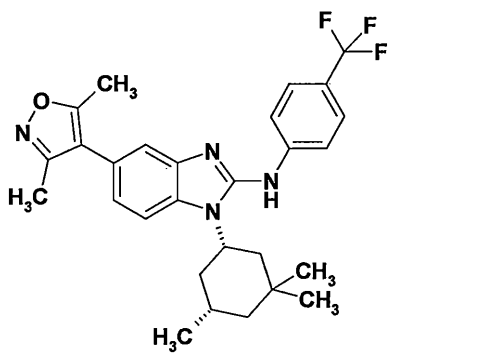
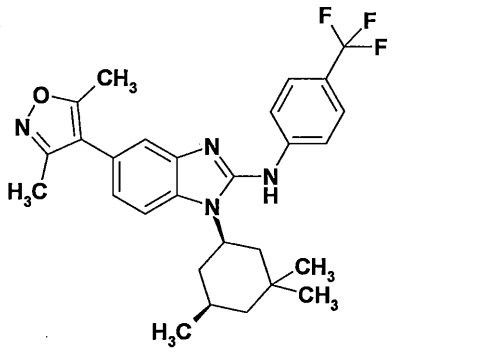
<p>2-23-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- [(cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 65mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 10.1 ~ 12.5min.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.93 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.15 (m, 4H), 1.35 - 1.51 (m, 2H), 1.75 - 1.95 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.71 (br., 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.66 (dd, 3H), 7.92 (d, 2H), 9.32 (s, 1H).</p>
---	--

10

20

30

【表 2 A I】

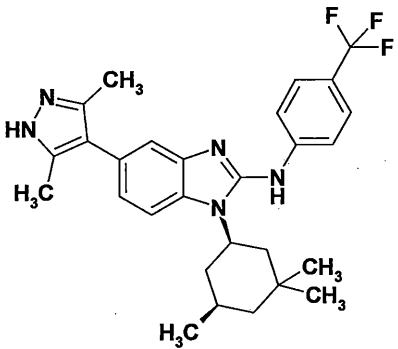
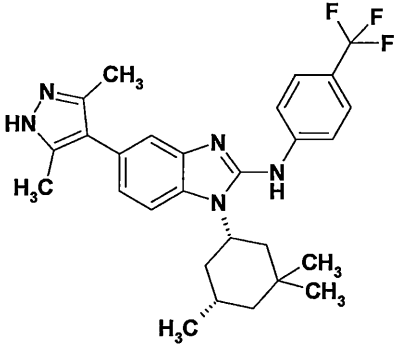
<p>2-23-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 3×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 65mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 21.4 ~ 26.4min。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.90 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 1.16 (m, 4H), 1.35 - 1.51 (m, 2H), 1.73 - 1.94 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.71 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.66 (dd, 3H), 7.92 (d, 2H), 9.32 (s, 1H).</p>
--	--

10

20

30

【表 2 A J】

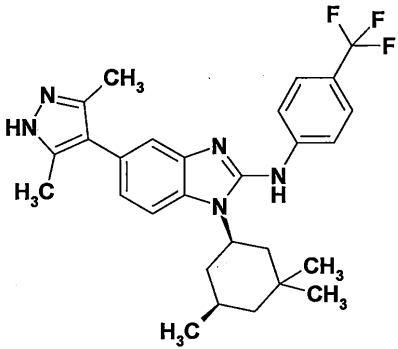
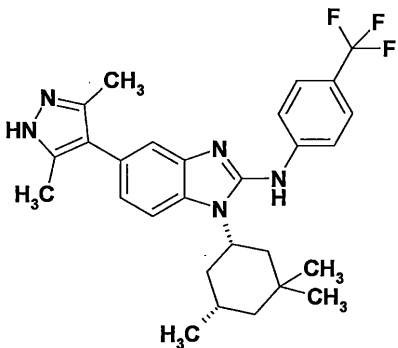
<p>2-24 (1-3; 947533-31-5)</p>	 <p>および</p>  <p>(±) 5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン</p>	<p>UPLC-MS (方法 B) : <math>R_t = 1.55\text{min}</math> ; <math>m/z = 496.3</math> (ES+, M+1)。  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.87 - 1.20 (m, 10H), 1.32 - 1.52 (m, 2H), 1.71 - 1.98 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.19 (br., 6H), 4.68 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.52 - 7.72 (m, 3H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 9.26 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).</p>
------------------------------------	--	--

10

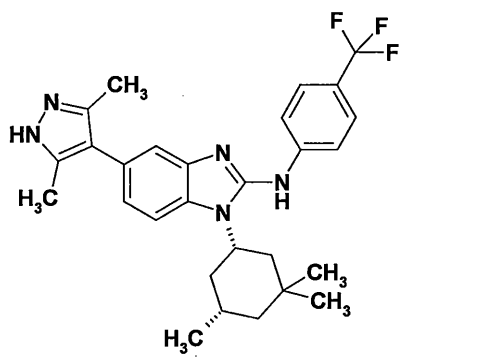
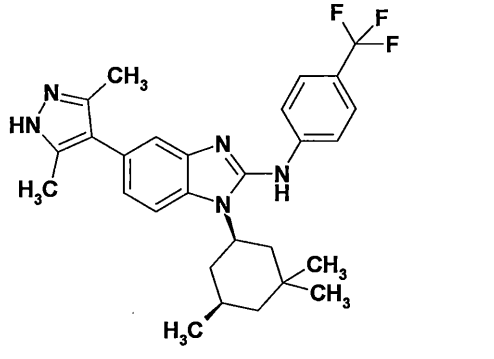
20

30

【表 2 A K】

<p>2-24-1</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーA</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 2×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 33mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t</math> = 7.0 ~ 8.1min</p> <p>。</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.89 - 1.18 (m, 10H), 1.33 - 1.52 (m, 2H), 1.74 - 1.98 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.18 (br., 6H), 4.68 (br., 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.52 - 7.70 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 9.28 (very br., 1H), 12.19 (very br., 1H).</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
---	---	-------------------------------

【表 2 A L】

<p>2-24-2</p>  <p>または</p>  <p>5- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1- [ (cis) -3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、エナンチオマーB</p>	<p>システム : Agilent Prep 1200、2×Prep Pump、DLA、MWD、Prep FC ; カラム : Chiralpak (登録商標) IA、5<math>\mu</math>M 250×20mm ; 注入 : 2×0.5mL ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中 33mg ; 溶媒 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (70 : 30 : 0.1) ; 流量 : 20mL/min ; 検出 : UV 254nm ; <math>R_t = 12.2 \sim 14.5</math>min。</p> <p><math>^1</math>H-NMR (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 0.89 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 1.29 (m, 4H), 1.33 - 1.53 (m, 2H), 1.73 - 1.96 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.18 (br., 6H), 4.69 (br., 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.26 (very br., 1H), 12.18 (very br., 1H).</p>
---	--

10

20

30

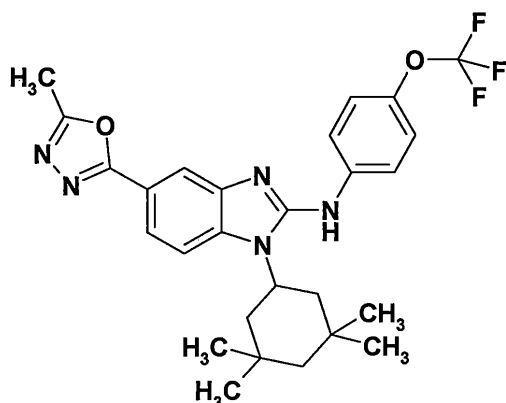
## 【 0 2 5 3 】

## 実施例 2 - 25

5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン



## 【化 6 2】



10

ホスホリルクロリド (5.0mL) 中の N' - アセチル - 1 - (3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボヒドラジド (330mg) (中間体1-6) の溶液を 110 で 10 時間攪拌した。ホスホリルクロリドの除去後、10%NaOH水溶液を加え (pH12)、続いて酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒 (solvent) を真空中で除去し、続いて未精製の生成物をクロマトグラフィーにかけた。所望の化合物が収率10%で得られた (3ステップを通じて、12mg)。

20

ESI + : 514 [M + 1]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) : [ppm] = 0.98 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.23 - 1.42 (m, 2H), 1.55 - 1.66 (m, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 4.58 - 4.76 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 9.16 (br, 1H) .

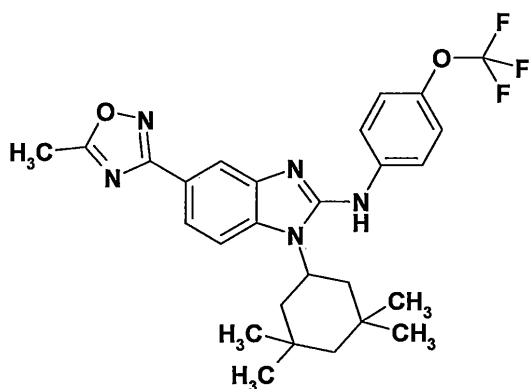
## 【 0 2 5 4 】

## 実施例2 - 26

5 - (5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - (3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

30

## 【化 6 3】



40

トルエン (5.0mL) 中の 5 - N' - ヒドロキシ - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ } - 1 - (3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボイミドアミド (245mg) (中間体1-7) の溶液に、塩化アセチル (33  $\mu\text{L}$ , 0.45mmol) および  $\text{NEt}_3$  (75  $\mu\text{L}$ , 0.54mmol) を加えた。混合物を 125 で 10 時間攪拌した。溶媒の除去およびその後のクロマトグラフィーによる精製後に、所望の化合物が

50

収率18%で得られた(32mg、3ステップを通じて)。

ESI + : 514 [M + 1]

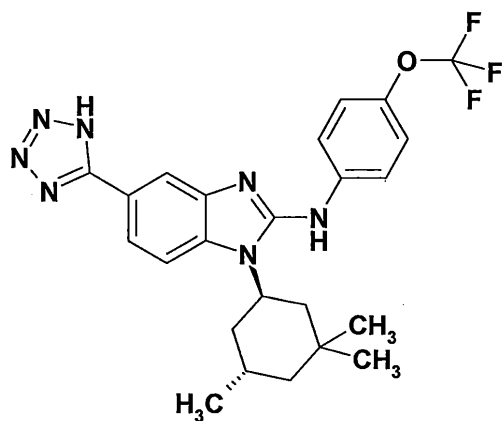
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) : [ppm] = 0.98 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.1 - 2.0 - 1.40 (m, 2H), 1.57 - 1.60 (m, 2H), 2.02 - 2.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 4.55 - 4.79 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.63 - 7.83 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 9.12 (s, 1H) .

【0255】

実施例2-27

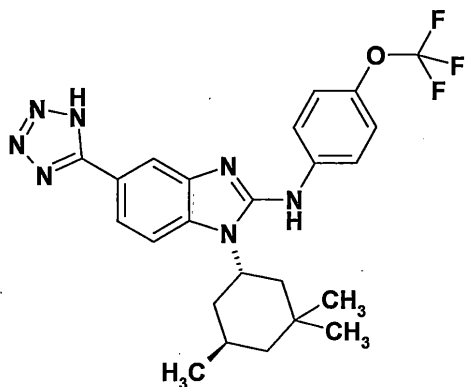
(±)5-(1H-テトラゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[ (trans) -3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

【化64】



および

【化65】



50mg (0.11mmol) の (±)2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(trans)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル (中間体1-8) および6mg (0.09mmol) の酢酸鉄(III)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.5mL) およびメタノール(0.5mL)に溶解した。最後に42mg (0.36mmol) のトリメチルシリルアジドを加えた。窒素を混合物に10分間通した;バイアルを密封し、90℃まで60時間加熱した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム(sodiumsulfate)で乾燥し、溶媒を蒸発させ、HPLCカラム(colum)クロマトグラフィーにより精製して、32mg (55%) の所望の生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO -  $d_6$ ) : [ppm] = 0.99 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.21 - 1.31 (m, 2H), 1.42 - 1.55 (m, 2H), 1.65 (br. m, 1H), 2.

23 - 2.41 (m, 2H), 4.74 (br. m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.72 - 7.80 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

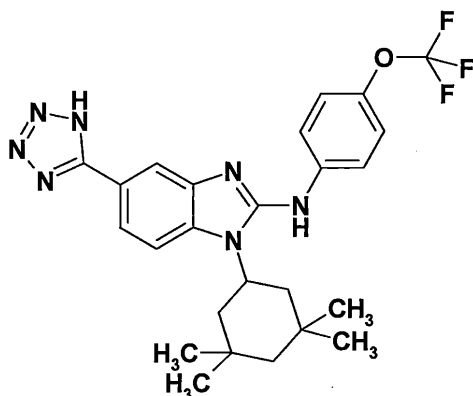
UPLC - MS (方法A) :  $R_t = 1.34\text{min}$ ; MS (ES+, M+1) 486.2; MS (ES-, M-1) 484.2.

【0256】

実施例2-28

1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

【化66】



10

20

100mg (0.22mmol) の1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル(中間体1-7、ステップ1)および12mg (0.09mmol) の酢酸鉄(III)をN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)およびメタノール(1mL)に溶解した。最後に83mg (0.72mmol) のトリメチルシリルアジドを加えた。窒素を混合物に10分間通し、バイアルを密封して、80℃まで15時間加熱した。変換率が低いため、さらに酢酸鉄(III)(0.4当量)およびトリメチルシリルアジド(6当量)を加えた。混合物を90℃で67時間攪拌した。シリカゲルを加え、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカートリッジ(biotage、KP-SIL(登録商標)、ジクロロメタン/メタノール勾配)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに直接かけた。その後、HPLCカラム(colum)クロマトグラフィーによりさらに精製して、55mg(50%)の所望の生成物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.98 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.23 - 1.41 (m, 2H), 1.54 - 1.64 (m, 2H), 2.08 (t, 2H), 4.68 (br. m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 3H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

UPLC - MS (方法A) :  $R_t = 1.38\text{min}$ ; MS (ES+, M+1) 500.3; MS (ES-, M-1) 498.3.

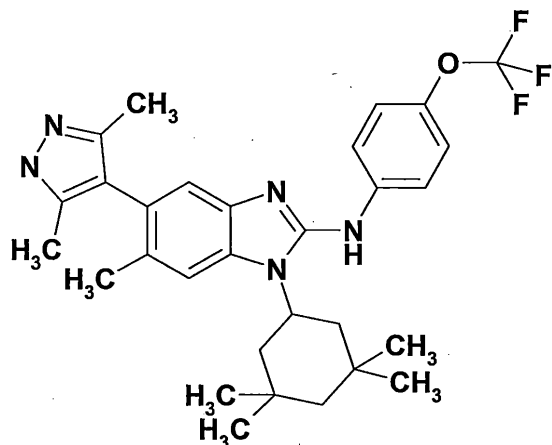
40

【0257】

実施例2-29

5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

## 【化67】



10

1,4-ジオキサン(1mL)および水(0.25mL)中の5-プロモ-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-4;100mg、0.19mmol)、炭酸ナトリウム(60mg、0.5mmol)および3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(CAS No. [857530-80-4];84mg、0.38mmol)の懸濁液をマイクロ波管内でアルゴンを用いて10分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(14mg、0.02mmol)を加え、管を密封した。反応物をマイクロ波照射により140℃で5時間加熱した。反応物を酢酸エチル(10mL)および水(10mL)で希釈した。層を分離して、水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。未精製物を10mM重炭酸アンモニウムpH10緩衝液を含むアセトニトリルおよび水(3:97~100:0)を用いた逆相クロマトグラフィー(BIOTAGE SP4(登録商標)、30g Biotageカートリッジ)により精製し、薄紫色の固体として表題化合物(5.6mg、5.4%)を得た。

20

UPLC-MS(方法H): $R_t = 3.36\text{min}$ ;  $m/z = 540 (M+H)^+$ 。

30

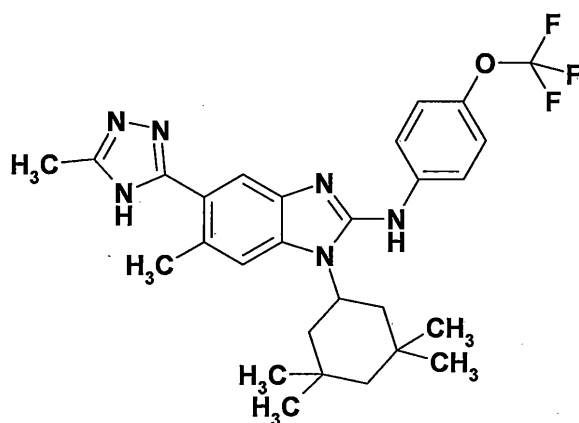
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.96(s, 6H), 1.07(s, 6H), 1.20-1.30(m, 2H), 1.52(d, 2H), 1.94(br. s, 6H), 2.06(t, 2H), 2.09(s, 3H), 4.50(m, 1H), 7.02(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.56(d, 2H), 8.87(s, 1H)。

## 【0258】

## 実施例2-30

6-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

## 【化68】



10

酢酸 (1mL) 中の N - [ (1E) - 1 - (ジメチルアミノ) エチリデン ] - 6 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アミノ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド (中間体1-5; 50mg、0.09mmol) の溶液に、ヒドラジン水和物 (0.015mL、0.31mmol) を加え、反応物を 90 まで 30 分間加熱した。反応物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 20mL) で抽出した。合わせた有機相を固体硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して真空下で濃縮した。未精製物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製し、無色の固体として表題化合物 (19mg、39%) を得た。

20

UPLC - MS (方法 G) :  $R_t = 0.60 \text{ min}$  ;  $m/z = 527 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : [ppm] = 0.73 (s, 6H), 0.96 (s, 6H), 1.20 - 1.41 (m, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 2H), 1.95 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。

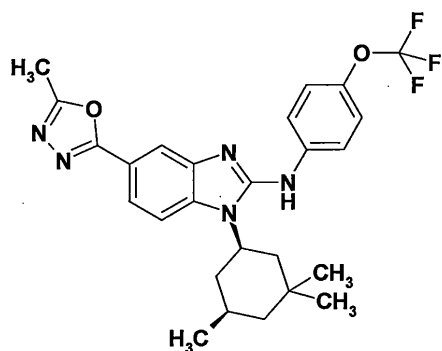
30

## 【0259】

## 実施例 2 - 31

(±) 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - N - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 - [ (cis) - 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン

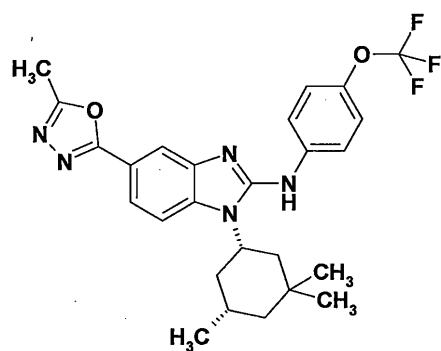
## 【化69】



40

および

## 【化70】



10

3.9mLの(脱気した)ジオキサソランおよび0.55mLの(脱気した)水中の200mg(0.37mmol)の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-9)、60mg(0.37mmol)の2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(市販、CAS-RN:864750-58-3)、30mg(0.04mmol)の1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)および117mg(1.1mmol)の炭酸ナトリウムを電子レンジ内で110℃で90分間加熱した。不完全な反応のため、さらに触媒20mgを加え、加熱を110℃で2時間続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(250mL)を用いてFLASカラム(20g)から溶離した。溶媒蒸発後、残留物をHPLCにより精製して、27.8mg(14.4%)の表題化合物を得た。

20

UPLC-MS:  $R_t = 1.46\text{min}$ ;  $m/z = 500.2 (M+1)$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.90 - 1.18 (m, 10H), 1.31 - 1.52 (m, 2H), 1.68 - 1.99 (m, 3H), 2.08 (t, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.70 (br., 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 - 7.92 (m, 3H), 9.21 (s, 1H)。

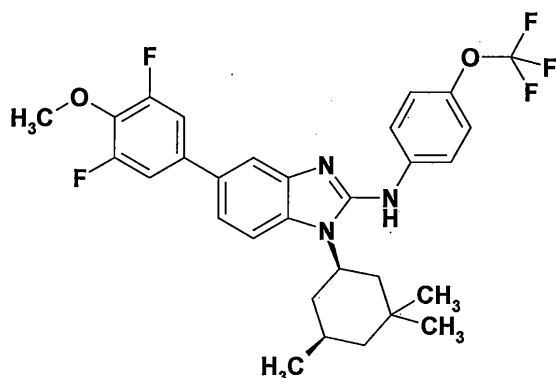
## 【0260】

## 実施例2-32

30

(±)5-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

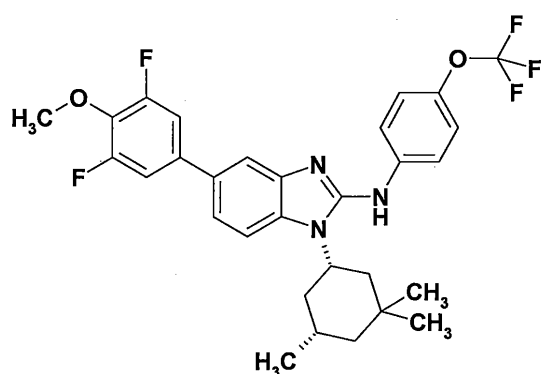
## 【化71】



40

および

## 【化72】



10

3.9mLの(脱気した)ジオキサソおよび0.55mLの(脱気した)水中の200mg(0.37mmol)の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-9)、82.1mg(0.37mmol)の5-プロモ-1,3-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン(市販、CAS-RN:104197-14-0)、30mg(0.04mmol)の1,1'-[ビスジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)および117mg(1.1mmol)の炭酸ナトリウムを電子レンジ内で110で90分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(250mL)を用いてFLASカラム(20g)から溶離した。溶媒蒸発後、残留物をHPLCにより精製して、81.8mg(37.7%)の表題化合物を得た。

20

UPLC-MS:  $R_t = 1.68\text{min}$ ;  $m/z = 560.2 (M+1)$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.90 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.52 (m, 2H), 1.68 - 2.00 (m, 3H), 2.06 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.67 (br., 1H), 7.29 - 7.40 (m, 3H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 9.11 (s, 1H)。

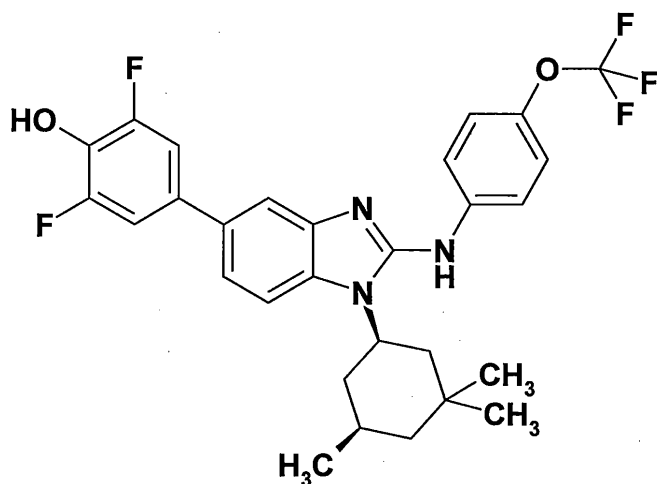
## 【0261】

## 実施例2-33

(±)2,6-ジフルオロ-4-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)フェノール

30

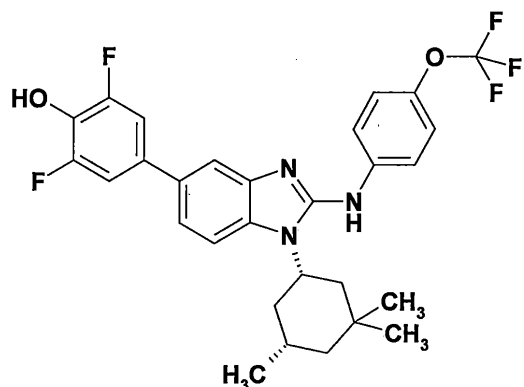
## 【化73】



40

および

## 【化74】



10

3.9mLの(脱気した)ジオキサソおよび0.55mLの(脱気した)水中の200mg(0.37mmol)の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-9)、76.9mg(0.37mmol)の4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノール(市販、CAS-RN:104197-13-9)、30mg(0.04mmol)の1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)および117mg(1.1mmol)の炭酸ナトリウムを電子レンジ内で110℃で90分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(250mL)を用いてFLASカラム(20g)から溶離した。溶媒蒸発後、残留物をHPLCにより精製して、30.5mg(14.4%)の表題化合物を得た。

20

UPLC-MS:  $R_t = 1.44\text{min}$ ;  $m/z = 546.2 (M+1)$ 。

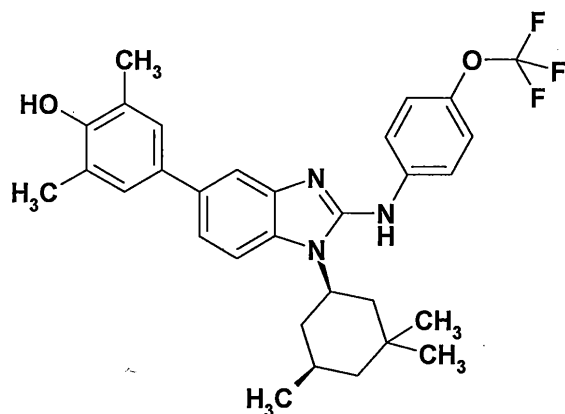
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.90 - 1.18 (m, 10H), 1.32 - 1.50 (m, 2H), 1.68 - 1.99 (m, 3H), 2.05 (t, 1H), 4.66 (br., 1H), 7.22 - 7.45 (m, 5H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 9.08 (s, 1H), 10.03 (br., 1H)。

## 【0262】

実施例2-34(±)2,6-ジメチル-4-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)フェノール

30

## 【化75】

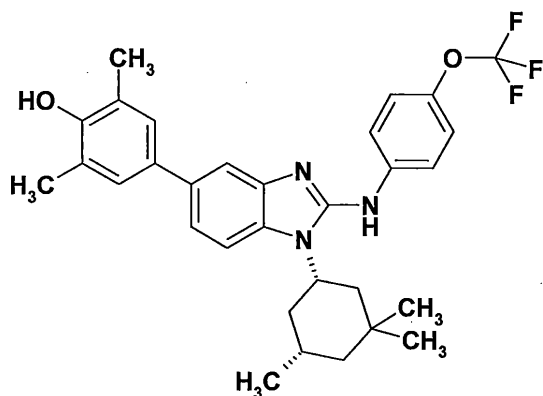


40

および



## 【化76】



10

3.9mLの(脱気した)ジオキサソリンおよび0.55mLの(脱気した)水中の200mg(0.37mmol)の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-9)、74mg(0.37mmol)の4-プロモ-2,6-ジメチルフェノール(市販、CAS-RN:2374-05-2)、30mg(0.04mmol)の1,1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)および117mg(1.1mmol)の炭酸ナトリウムを電子レンジ内で110℃で90分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(250mL)を用いてFLASカラム(20g)から溶離した。溶媒蒸発後、残留物をHPLCにより精製して、7mg(3%)の所望の化合物を得た。

20

UPLC-MS(方法B):  $R_t = 1.68\text{min}$ ;  $m/z = 538.3 (M+1)$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.89-1.25 (m, 10H), 1.40 (d, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.70-2.01 (m, 3H), 2.10 (t, 1H), 2.20 (s, 6H), 4.69 (br., 1H), 7.18 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.42-7.58 (m, 3H), 7.60-7.84 (m, 3H), 8.32 (br., 1H), 10.1 (very br., 1H)。

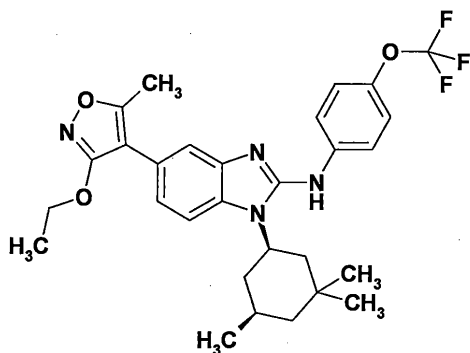
## 【0263】

## 実施例2-35

30

(±)5-(3-エトキシ-5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(cis)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

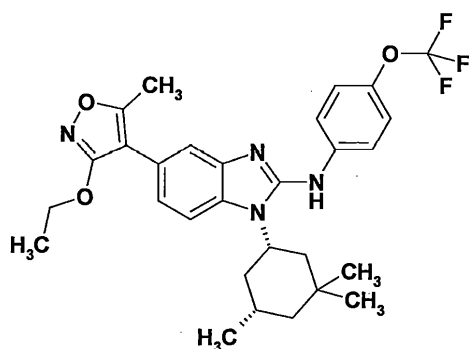
## 【化77】



40

および

## 【化 7 8】



10

3.9mLの(脱気した)ジオキサンおよび0.55mLの(脱気した)水中の200mg(0.37mmol)の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(中間体1-9)、75.8mg(0.37mmol)の4-プロモ-3-エトキシ-5-メチル-1,2-オキサゾール(市販、CAS-RN:169310-98-9)、30mg(0.04mmol)の1,1'-(ビスジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)および117mg(1.1mmol)の炭酸ナトリウムを電子レンジ内で110℃で90分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(250mL)を用いてFLASカラム(20g)から溶離した。溶媒蒸発後、残留物をHPLCにより精製して、89.1mg(37.9%)の表題化合物を得た。

20

UPLC-MS:  $R_t = 1.32\text{min}$ ;  $m/z = 543.3 (M+1)$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 0.88 - 1.18 (m, 10H), 1.20 (t, 3H), 1.33 - 1.49 (m, 2H), 1.69 - 1.98 (m, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 4.66 (br., 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 2H), 9.09 (s, 1H)。

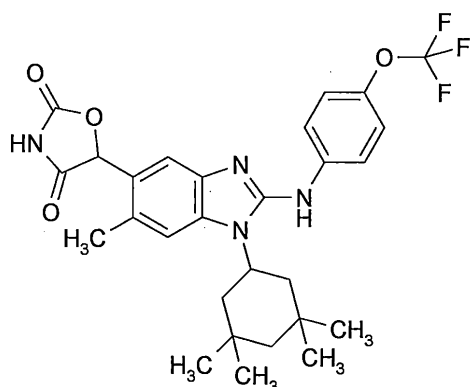
## 【0 2 6 4】

## 実施例2-36

5-[6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

30

## 【化 7 9】



40

メタノール(5mL)および水(1mL)中のエチル[5-(2,4-ジオキサ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)-6-メチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル][4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバマート(中間体1-10; 42mg, 0.07mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(6mg, 0.14mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、塩酸水溶液(10mL, 1M)を加える

50

ことにより反応を停止して、酢酸エチル（3×25mL）で抽出した。合わせた有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。未精製物をジクロロメタンと共に粉碎することにより精製し、無色の固体として表題化合物（36mg、97%）を得た。

UPLC - MS（方法F）： $R_t = 0.75\text{min}$ ； $m/z = 545$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H - NMR（300MHz，Methanol - d<sub>4</sub>）： [ppm] = 0.86（s，6H），1.07（s，6H），1.34（s，2H），1.62（d，2H），2.10（t，2H），2.53（s，3H），4.64（m，1H），6.21（s，1H），7.15 - 7.33（m，5H），7.44（s，1H）。

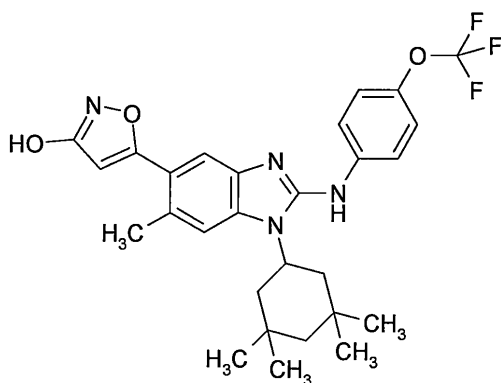
【0265】

実施例2 - 37

5 - [6 - メチル - 1 - (3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1,2 - オキサゾール - 3 - オール

10

【化80】



20

N - ヒドロキシ - 2 - {2 - [6 - メチル - 1 - (3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ} - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1,3 - ジオキサラン - 2 - イル}アセトアミド（中間体1 - 11；78mg、0.04mmol、純度33%）を塩酸（3mL、9.90mmol、メタノール中3.3M）に溶解し、70 で5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残留物をジクロロメタン（20mL）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（20mL）に溶解した。層を分離し、水層をジクロロメタン（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を固体硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この物質をpH10の10mM重炭酸アンモニウム緩衝液を含むアセトニトリルおよび水（10：90～100：0）を用いた逆相クロマトグラフィー（BIOTAGE SP4（登録商標）、30 g Biotageカートリッジ）により精製し、無色の固体として表題化合物（20mg、43%）を得た。

30

UPLC - MS（方法F）： $R_t = 0.79$ ； $m/z = 529$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H - NMR（400MHz，DMSO - d<sub>6</sub>）： [ppm] = 0.95（s，6H），1.07（s，6H），1.20 - 1.42（m，2H），1.45 - 1.56（m，2H），2.04（t，2H），2.49（s，2H），4.58（m，1H），6.19（s，1H），7.29（d，2H），7.52（s，1H），7.60 - 7.70（m，3H），9.02（br s，1H）。

40

【0266】

さらに、本発明の式（1）の化合物は、当業者に既知の任意の方法によって、本明細書に記載の任意の塩に転換することができる。同様に、本発明の式（1）の化合物の任意の塩は、当業者に既知の任意の方法によって、遊離化合物に転換することができる。

【0267】

本発明の化合物の医薬組成物

また、本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの組成物を利用して、それを必要とする患者に投与することにより、所望の薬理効果を得ることができる。本発明において、患者は、特定の状態または疾患のための治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。したがって、本発明は、医薬として許容される担体お

50

よび医薬として有効な量の本発明の化合物、またはその塩からなる医薬組成物を含む。医薬として許容される担体は、好ましくは、担体に起因し得るどのような副作用も活性成分の有益な効果を損なわないように、活性成分の有効活性と調和する濃度で患者に対して比較的毒性がなく、無害な担体である。医薬として有効な量の化合物は、好ましくは、治療される特定の状態に対して結果を生じる、または影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、当技術分野において周知の医薬として許容される担体と共に、即時、遅延および時限放出製剤を含む任意の効果的な従来の投与単位形態を用いて、経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、点眼で、経耳的に、舌下に、直腸に、腔内でなど、投与することができる。

**【0268】**

経口投与については、化合物は、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ、ロゼンジ、溶解物、粉末、溶液、懸濁液または乳剤などの固体または液体製剤に処方することができ、医薬組成物の製造のための当技術分野で既知の方法にしたがって調製してもよい。固体の単位投与形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、ならびに、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウムおよびコーンスターチなどの不活性充填剤を含む、通常のハードシェルまたはソフトシェルゼラチンタイプであることができるカプセル剤にすることができる。

**【0269】**

別の実施形態では、本発明の化合物は、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤と組み合わせた、ラクトース、スクロースおよびコーンスターチなどの従来の錠剤基剤、バレイショデンブ、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーガム、トラガカントゴム、アカシアなどの投与後に錠剤の崩壊および溶解を助けるための崩壊剤、錠剤の造粒の流動を改善し、錠剤の型および抜き型の表面に錠剤物質が付着しないようにするための滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸、あるいはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸亜鉛、錠剤の美的質を高め、患者により受け入れられやすくするためのペパーミント、冬緑油またはサクランボ香味料などの色素、着色剤および香味料を用いて錠剤にしてもよい。経口液体剤形での使用に適した賦形剤には、ニリン酸カルシウム、ならびに、水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールなどの希釈剤が、医薬として許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤の添加あり、またはなしで含まれる。その他の種々の物質が、コーティングとして、または、そうでなければ、投与単位の物理的な形態を変更するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、セラック、砂糖またはその両方でコーティングしてもよい。

**【0270】**

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の調製に適している。これらは、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1つまたは複数の保存料との混合物で提供する。適した分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に前述のものによって例示されている。別の賦形剤、例えば、上述の甘味剤、香味料および着色剤が存在してもよい。

**【0271】**

また、本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。油性相は、液体パラフィンなどの植物油、または植物油の混合物でもよい。適した乳化剤は、(1)アラビアゴムおよびトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム、(2)大豆およびレシチンなどの天然に存在するリン脂質、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレート、(4)前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートでもよい。また、乳剤は、甘味剤および香味料を含んでもよい。

**【0272】**

油性懸濁液は、活性成分を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油に、あるいは液体パラフィンなどの鉱油に懸濁させることによって処方されてもよい。油性懸濁液は、例えば、蜜ろう、硬パラフィンまたはセチルアルコールなどの粘稠化剤を含んでもよい。また、懸濁液は、1つまたは複数の保存料、例えば、エチルまたはn

10

20

30

40

50

- プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の香料、および、スクロースまたはサッカリンなどの1つまたは複数の甘味剤を含んでもよい。

【0273】

シロップおよびエリキシルは、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースなどの甘味剤と共に処方されてもよい。また、このような配合物は、粘滑剤、ならびにメチルおよびプロピルパラベンなどの保存料、ならびに香料および着色剤を含んでもよい。

【0274】

また、本発明の化合物は、石けんまたは洗浄剤などの医薬として許容される界面活性剤、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどの懸濁剤、あるいは、乳化剤および他の医薬アジュバントの添加あり、またはなしで、滅菌液、あるいは、水、食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖液、エタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコールなどのアルコール、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、2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールなどのグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400などのエーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドなどの液体の混合物にすることができる医薬担体を伴う、好ましくは、生理学的に許容される希釈剤中の注射可能な化合物の調剤として、非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑膜内に、筋肉内に、または腹腔内に投与されてもよい。

10

20

【0275】

本発明の非経口製剤中に用いることができる油の実例は、石油、動物、野菜または合成起源の油、例えば、ピーナツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ペトロラタムおよび鉱油である。適した脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸が含まれる。適した脂肪酸エステルは、例えば、エチルオレアートおよびイソプロピルミリストートである。適した石けんには、脂肪酸のアルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩が含まれ、適した洗浄剤には、カチオン性洗浄剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよびアルキルアミンアセタート、アニオン性洗浄剤、例えば、アルキル、アリーールおよびオレフィンスルホナート、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドスルファートならびにスルホサクシネート、非イオン性洗浄剤、例えば、脂肪族アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドコポリマー、両性洗浄剤、例えば、アルキル- -アミノプロピオナートおよび2-アルキルイミダゾリンの四級アンモニウム塩、ならびに混合物が含まれる。

30

【0276】

本発明の非経口組成物は、通常、溶液中に重量で約0.5%から約25%の活性成分を含むことになる。また、保存料および緩衝液は、有利に用いられてもよい。注入部位での刺激を最小限に抑えるため、または除くために、このような組成物は、好ましくは約12から約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含んでもよい。このような配合物中の界面活性剤の量は、好ましくは、重量で約5%から約15%の範囲である。界面活性剤は、上述のHLBを有する単一の構成成分にすることも、または、所望のHLBを有する2つ以上の構成成分の混合物にすることもできる。

40

【0277】

非経口製剤中で用いられる界面活性剤の実例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラス、例えば、ソルビタンモノオレアート、および、プロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合によって生成される、エチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物である。

【0278】

50

医薬組成物は、注射可能な滅菌水性懸濁液の形態であってもよい。このような懸濁液は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；レシチンなどの天然に存在するリン脂質、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物でもよい分散剤または湿潤剤、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどのエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど、適した分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、既知の方法によって処方されてもよい。

10

**【0279】**

また、注射可能な滅菌製剤は、毒性のない非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、注射可能な滅菌溶液または懸濁液でもよい。用いられる希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性グルコース溶液でもよい。さらに、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油が用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製において用いることができる。

**【0280】**

また、本発明の組成物は、薬剤の直腸投与のための坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体だが、直腸温では液体であり、したがって、直腸内で溶けて薬剤を放出する適した非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

20

**【0281】**

本発明の方法において用いられる別の配合物では、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを用いて、本発明の化合物を制御された量で連続的または非連続的に注入してもよい。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野において周知である（例えば、米国特許第5023252号明細書（1991年6月11日発行）（参照により本明細書に組み込まれる。）を参照）。このようなパッチは、医薬品の連続的送達、パルス状送達またはオンデマンド送達のために構成されてもよい。

30

**【0282】**

非経口投与のための制御放出配合物には、当技術分野において既知のリポソーム、ポリマー微小球およびポリマーゲル配合物が含まれる。

**【0283】**

機械的な送達デバイスを介して医薬組成物を患者に導入することが望ましいか、または必要なことがある。医薬品を送達するための機械的な送達デバイスの構成および使用は、当技術分野において周知である。例えば、薬剤を脳に直接投与する直接法は、通常、血液脳関門を迂回するために患者の脳室系に薬剤送達カテーテルを留置するものである。身体の特定の解剖学的領域への薬剤の輸送に用いられるこのような埋め込み型送達システムの1つが、米国特許第5011472号明細書（1991年4月30日発行）に記載されている。

40

**【0284】**

また、本発明の組成物は、必要に応じて、または所望の通り、一般に担体または希釈剤と呼ばれる医薬として許容されるその他の従来の配合成分を含むことができる。適切な剤形中のこのような組成物を調製するための従来の手順を利用することができる。

**【0285】**

このような成分および手順には、以下の参考文献に記載されているものが含まれる。Powell, M. F. ら、「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238 - 311; Strickley, R. G. 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the Unit

50

ed States (1999) - Part - 1」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324 - 349; および Nema, S. ら、「Excipients and Their Use in Injectable Products」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166 - 171 (これらの開示はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる)。

【0286】

組成物をその所期の投与経路のために処方する目的で適宜用いることができる一般に用いられる医薬成分には、以下が含まれる。

酸性化剤 (例には、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が含まれるが、これらに限定されない。);

アルカリ化剤 (例には、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが含まれるが、これらに限定されない。);

吸着剤 (例には、粉末セルロースおよび活性炭が含まれるが、これらに限定されない。);

エアロゾル噴霧剤 (例には、二酸化炭素、 $\text{CCl}_2\text{F}_2$ 、 $\text{F}_2\text{CIC} - \text{CCIF}_2$  および  $\text{CCIF}_3$  が含まれるが、これらに限定されない。);

空気置換剤 (例には、窒素およびアルゴンが含まれるが、これらに限定されない。);

抗真菌保存料 (例には、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。);

抗菌保存料 (例には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが含まれるが、これらに限定されない。);

酸化防止剤 (例には、アスコルビン酸、アスコルビルパルミタート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、プロピルガラート、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。);

結合物質 (例には、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンおよびスチレン - ブタジエンコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。);

緩衝剤 (例には、メタリン酸カリウム、リン酸ジカリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物が含まれるが、これらに限定されない。);

運搬剤 (例には、アカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキシル、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、ピーナツ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射液および静菌性注射用水が含まれるが、これらに限定されない。);

キレート剤 (例には、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸が含まれるが、これらに限定されない。);

着色料 (例には、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび弁柄が含まれるが、これらに限定されない。);

清澄剤 (例には、ベントナイトが含まれるが、これに限定されない。);

乳化剤 (例には、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレン50モノステアレートが含まれるが、これらに限定されない。);

封入剤 (例には、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。);

香味料 (例には、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ハッカ油およびバニリンが含まれるが、これらに限定されない。);

10

20

30

40

50

湿潤剤（例には、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが含まれるが、これらに限定されない。）；

研和剤（例には、鉱油およびグリセリンが含まれるが、これらに限定されない。）；

油（例には、落花生油、鉱油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油および植物油が含まれるが、これらに限定されない。）；

軟膏基剤（例には、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびバラ香水軟膏が含まれるが、これらに限定されない。）；

浸透促進剤（経皮送達）（例には、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪族アルコール、飽和または不飽和脂肪酸エステル、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素が含まれるが、これらに限定されない。）

可塑剤（例には、ジエチルフタレートおよびグリセロールが含まれるが、これらに限定されない。）；

溶媒（例には、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、ピーナッツ油、精製水、注射用水、滅菌注射用水および滅菌灌注用水が含まれるが、これらに限定されない。）；

硬化剤（例には、セチルアルコール、セチルエステルワックス、ミクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアシルアルコール、白ろうおよび黄ろうが含まれるが、これらに限定されない。）；

坐剤基剤（例には、カカオバターおよびポリエチレングリコール（混合物）が含まれるが、これらに限定されない。）；

界面活性剤（例には、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクトキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミタートが含まれるが、これらに限定されない。）；

懸濁剤（例には、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガントおよびveegumが含まれるが、これらに限定されない。）；

甘味剤（例には、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびスクロースが含まれるが、これらに限定されない。）；

錠剤抗付着剤（例には、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが含まれるが、これらに限定されない。）；

錠剤結合剤（例には、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびアルファ化でんぷんが含まれるが、これらに限定されない。）；

錠剤およびカプセル剤希釈剤（例には、第二リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンが含まれるが、これらに限定されない。）；

錠剤コーティング剤（例には、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックが含まれるが、これらに限定されない。）；

錠剤直接圧縮賦形剤（例には、第二リン酸カルシウムが含まれるが、これに限定されない。）；

錠剤崩壊剤（例には、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セ

10

20

30

40

50



ルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンが含まれるが、これらに限定されない。

);

錠剤滑剤 (例には、コロイド状シリカ、コーンスターチおよびタルクが含まれるが、これらに限定されない。);

錠剤滑沢剤 (例には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が含まれるが、これらに限定されない。);

錠剤 / カプセル剤不透明化剤 (例には、二酸化チタンが含まれるが、これに限定されない。);

錠剤艶出し剤 (例には、カルナウバろうおよび白ろうが含まれるが、これらに限定されない。);

粘稠化剤 (例には、蜜ろう、セチルアルコールおよびパラフィンが含まれるが、これらに限定されない。);

等張化剤 (例には、デキストロースおよび塩化ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。);

粘度増加剤 (例には、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガントが含まれるが、これらに限定されない。); および

湿潤剤 (例には、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ソルビトールモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、およびポリオキシエチレンステアレートが含まれるが、これらに限定されない)。

#### 【0287】

本発明による医薬組成物は、以下の通り説明することができる。

滅菌静脈注射用溶液：所望の本発明の化合物の5mg/mL溶液は、注射可能な滅菌水を用いて作ることができて、必要であればpHを調整する。溶液を、投与のために、滅菌5%デキストロースで1~2mg/mLに希釈し、静脈内注入で約60分にわたって投与する。

#### 【0288】

静脈内投与用凍結乾燥粉末：滅菌製剤は、(i)凍結乾燥粉末として100~1000mgの所望の本発明の化合物、(ii)32~327mg/mLのクエン酸ナトリウム、および(iii)300~3000mgのデキストラン40を用いて調製することができる。配合物は、注射可能な滅菌食塩水または5%デキストロースを用いて10~20mg/mLの濃度に再構成し、これを、食塩水または5%デキストロースを用いて0.2~0.4mg/mLまでさらに希釈して、急速静注により、または静脈内注入により15~60分にわたって投与する。

筋肉内懸濁液：以下の溶液または懸濁液を、筋肉内注射用に調製することができる。

50mg/mLの所望の本発明の非水溶性化合物

5mg/mLのナトリウムカルボキシメチルセルロース

4mg/mLのTWEEN 80

9mg/mLの塩化ナトリウム

9mg/mLのベンジルアルコール

#### 【0289】

ハードシェルカプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的なツーピースハードゼラチンカプセルそれぞれに、100mgの粉末活性成分、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調製する。

#### 【0290】

ソフトゼラチンカプセル剤：大豆油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプにより溶融したゼラチンに注入して、100mgの活性成分を含むソフトゼラチンカプセル剤を形成する。カプセルを洗浄して乾燥する。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して、水混和性医薬混合物を調製することができる。

#### 【0291】

10

20

30

40

50

錠剤：多数の錠剤を、従来の手順によって、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のラクトースとなるように調製する。適切な水性および非水性コーティングを適用して、嗜好性を高め、見栄え（elegance）および安定性を改善し、または吸収を遅延させてもよい。

#### 【0292】

即時放出錠剤/カプセル剤：これらは、従来および新規の工程によって作られる固体経口剤形である。これらの単位は、薬剤の即時溶解および送達のために、経口的に水なしで服用される。活性成分は、砂糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料などの成分を含む液体中で混合される。これらの液体は、凍結乾燥および固体抽出技術によって、固体錠剤またはカプレットに固化される。薬剤化合物を、粘弾性および熱弾性の糖およびポリマー、または発泡性成分と共に圧縮して、水を必要としない即時放出のための多孔性マトリックスを製造してもよい。

10

#### 【0293】

##### 組み合わせ治療法

本発明において、用語「組み合わせ」は、当業者に既知の通り用いられ、固定化された組み合わせ、固定化されない組み合わせ、またはパーツのキットとして存在してもよい。

#### 【0294】

本発明において、「固定化された組み合わせ」は、当業者に既知の通り用いられ、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が、1つの単位投与または単一の実在物（entity）中に一緒に存在する組み合わせと定義される。「固定化された組み合わせ」の1つの例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が、配合物中など、同時投与のための混合物中に存在する医薬組成物である。「固定化された組み合わせ」の別の例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が、混合物中に存在せず、1つの単位中に存在する医薬組み合わせである。

20

#### 【0295】

本発明において、固定化されない組み合わせ、または「パーツのキット」は、当業者に既知の通り用いられ、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が、1つを超える単位中に存在する組み合わせと定義される。固定化されない組み合わせ、またはパーツのキットの1つの例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が別々に存在する組み合わせである。固定化されない組み合わせ、またはパーツのキットの構成成分は、別々に、順次、同時に、並行して、または時間をずらして投与してもよい。

30

#### 【0296】

本発明の化合物は、唯一の医薬品として、または、組み合わせによって容認できない副作用が引き起こされない場合は1つまたは複数の他の医薬品と組み合わせで投与することができる。本発明は、また、このような組み合わせに関する。例えば、本発明の化合物は、既知の化学療法剤または抗癌剤、例えば、抗過剰増殖剤または他の適応症の薬剤など、ならびにこれらの混合物および組み合わせと組み合わせることができる。他の適応症の薬剤には、抗血管新生剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ（topoisomerase）阻害剤、生物学的反応修飾剤、または抗ホルモン剤が含まれるが、これらに限定されない。

40

#### 【0297】

用語「化学療法抗癌剤」には、<sup>131</sup>I - chTNT、アバレリックス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BAY 1000394、ペロテカン、ベンダムスチン、ベパシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プセレリン、プスルファン、カバジタキセル、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カベシタピン、カルボプラチン、カルモフル、

50

カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、コパンリシブ、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、

ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、塩化ジブロスビジウム、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリブチニウムアセタート、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタピン、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタブラチン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、glutoxim、ゴセレリン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I - 125シード、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミゾール、リスリド、ロバブラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダブラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメブラゾール、オブレルベキン、オキサリプラチン、

p53遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム103シード、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガスパルガーゼ、PEG - エポエチンベータ (メトキシPEG - エポエチンベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカライドK、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、塩化ラジウム - 223、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾキサン、refametinib、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サルグラモスチム、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミパロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテバ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム - 90ガラスマイクロスフェア類、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシンが含まれるが、これらには限定されない。

【0298】

本発明の化合物は、タンパク質療法と組み合わせて投与されてもよい。癌または他の血管新生障害の治療および本発明の組成物との使用に適したこのようなタンパク質療法剤には、インターフェロン (例えば、インターフェロンアルファ、ベータまたはガンマ) 超ア

10

20

30

40

50

ゴニスト (supraagonistic) モノクローナル抗体、Tuebingen、TRP - 1タンパク質ワクチン、Colostrinin、抗FAP抗体、YH - 16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、リツキシマブ、チモシナルファ1、ベバシズマブ、メカセルミン、メカセルミンリンファパート、オブレレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE - CP1 + ZD - 2767 - P、ABT - 828、ErbB2特異的イムノトキシン、SGN - 35、MT - 103、リンファパート、AS - 1402、B43 - ゲニステイン、L - 19ベースの放射免疫療法剤、AC - 9301、NY - ESO - 1ワクチン、IMC - 1C11、CT - 322、rhCC10、r (m) CRP、MORAb - 009、アビスクミン、MDX - 1307、Her - 2ワクチン、APC - 8024、NGR - hTNF、rhH1 . 3、IGN - 311、エンドスタチン、ポロシキシマブ、PRO - 1762、レクサツムマブ、SGN - 40、ペルツズマブ、EMD - 273063、L19 - IL - 2融合タンパク質、PRX - 321、CNTO - 328、MDX - 214、チガポチド、CAT - 3888、ラベツズマブ、アルファ粒子放出放射性同位体結合リンツズマブ、EM - 1421、超急性ワクチン、ツコツズマブ・セルモロイキン、ガリキシマブ、HPV - 16 - E7、ジャベリン - 前立腺癌、ジャベリン - 黒色腫、NY - ESO - 1ワクチン、EGFワクチン、CYT - 004 - MeIQbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ、オフアツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキン・ベスドトクス、WX - G250、アルプフェロン、アフリベルセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP - 37、efungumabまたは131I - chTNT - 1 / Bが含まれるが、これらに限定されない。タンパク質療法剤として有用なモノクローナル抗体には、ムロモナブ - CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモナブ - CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、パシリキシマブおよびインフリキシマブが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

## 【 0 2 9 9 】

本明細書において定義される一般式 (I) の化合物は、任意選択で、1つまたは複数の以下と組み合わせて投与することができる：ARRY - 162、ARRY - 300、ARRY - 704、AS - 703026、AZD - 5363、AZD - 8055、BEZ - 235、BGT - 226、BKM - 120、BYL - 719、CAL - 101、CC - 223、CH - 5132799、デフォロリムス、E - 6201、エンザスタウリン、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0623、GDC - 0941、GDC - 0973、GDC - 0980、GSK - 2110183、GSK - 2126458、GSK - 2141795、MK - 2206、ノボリムス (novolimus)、OSI - 027、ペリフォシン、PF - 04691502、PF - 05212384、PX - 866、ラパマイシン、RG - 7167、RO - 4987655、RO - 5126766、セルメチニブ、TAK - 733、トラメチニブ、トリシリピン、UCN - 01、WX - 554、XL - 147、XL - 765、ゾタロリムス、ZSTK - 474。

30

40

## 【 0 3 0 0 】

一般に、本発明の化合物または組成物と組み合わせた細胞傷害性薬剤および/または細胞分裂阻害剤の使用は、次の働きをする：

(1) いずれかの薬剤単独での投与と比較して、腫瘍の増殖の抑制において、より良い効果をもたらす、または、さらには腫瘍を消失させる、

(2) 投与される化学療法剤の量がより少ない投与を可能にする、

(3) 単一薬剤の化学療法および特定の他の組み合わせ治療法で観察されるよりも有害な薬理学的合併症が少なく、患者が良好な耐容性を示す化学療法治療を可能にする、

(4) 哺乳動物、特にヒトにおいてより広範囲のさまざまな癌のタイプの治療を可能にする、

(5) 治療した患者の中でより高い奏効率を可能にする、

(6) 標準的な化学療法治療と比較して、治療した患者の中でより長い生存期間を可能にする、

(7) 腫瘍進行の時間がより長くなる、および/または

(8) 他の癌薬剤と組み合わせると拮抗作用を生じる既知の例と比較して、単独で使用される薬剤と少なくとも同様の効果および認容性の結果が得られる。

## 【 0 3 0 1 】

放射線に対して細胞を感作する方法

本発明の異なる実施形態において、本発明の化合物を用いて、放射線に対して細胞を感

50

作してもよい。すなわち、細胞の放射線処理前に本発明の化合物を用いて細胞を処理することにより、本発明の化合物を用いた処理を何も行わなかった細胞よりも、細胞がDNA損傷を受けやすくなったり、細胞死に至りやすくなる。1つの態様において、細胞は、少なくとも1つの本発明の化合物を用いて処理される。

【0302】

したがって、本発明は、細胞を死滅させる方法も提供し、ここで、細胞には、1つまたは複数の本発明の化合物が、従来の放射線療法と組み合わせて投与される。

【0303】

また、本発明は、細胞がより細胞死に至りやすくなる方法も提供し、ここで、細胞は、細胞死を引き起こすか、または誘発するための細胞の処理の前に、1つまたは複数の本発明の化合物を用いて処理される。1つの態様において、細胞が1つまたは複数の本発明の化合物を用いて処理された後、正常細胞の機能を阻害する目的で、または細胞を死滅させる目的でDNA損傷を引き起こすために、細胞は、少なくとも1つの化合物、または少なくとも1つの方法、またはその組み合わせを用いて処理される。

10

【0304】

1つの実施形態では、細胞は、少なくとも1つのDNA損傷剤を用いて細胞を処理することによって死滅させる。すなわち、細胞死に対して細胞を感作する1つまたは複数の本発明の化合物を用いて細胞を処理した後、細胞は、細胞を死滅させる少なくとも1つのDNA損傷剤を用いて処理される。本発明において有用なDNA損傷剤には、化学療法剤（例えば、シスプラチン）、電離放射線（X線、紫外線放射）、発癌剤および突然変異誘発剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0305】

別の実施形態では、細胞は、DNA損傷を引き起こすか、または誘発する少なくとも1つの方法を用いて細胞を処理することによって死滅させる。このような方法には、経路が活性化されたときにDNA損傷につながる細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害されたときにDNA損傷につながる細胞シグナル伝達経路の阻害、および細胞における生化学的変化の誘発であって、その変化がDNA損傷につながる誘発が含まれるが、これらに限定されない。非限定的な例として、細胞におけるDNA修復経路を阻害できて、それによって、DNA損傷の修復を妨げ、細胞におけるDNA損傷の異常蓄積をもたらす。

30

【0306】

本発明の1つの態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の他の誘発の前に細胞に投与される。本発明の別の態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の他の誘発と同時に細胞に投与される。本発明のさらに別の態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の他の誘発の開始直後に細胞に投与される。

【0307】

別の態様において、細胞はインピトロである。別の実施形態では、細胞はインピボである。

【0308】

上述の通り、本発明の化合物は、驚いたことに、変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（isocitratdehydrogenase）1（mIDH1 R132H）を効果的に阻害することが明らかになっており、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応が、変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（isocitratdehydrogenase）1（mIDH1 R132H）の阻害によって影響される疾患、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移など、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀

40

50

膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはこれらの転移の治療または予防法のために使用されてもよい。

【0309】

したがって、別の態様によれば、本発明は、上述の通り、疾患の治療または予防法における使用のための、本明細書において記述および定義される一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物を対象に含む。

【0310】

したがって、本発明の別の特定の態様は、上述の一般式(1)の化合物、あるいは、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の、疾患の予防法または治療のための使用である。

10

【0311】

したがって、本発明の別の特定の態様は、疾患の治療または予防法のための医薬組成物の製造のための、上述の一般式(1)の化合物の使用である。

【0312】

前の2つの段落において言及した疾患は、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移など、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはこれらの転移である。

20

【0313】

用語「不適切な」は、本発明の文脈の範囲内において、特に「不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応」の文脈において、本明細書において用いられるとき、正常よりも低く、または高く、かつ、前記疾患の病態に関連するか、前記疾患の病態の原因となるか、または前記疾患の病態につながる応答を意味すると理解されるべきである。

【0314】

好ましくは、使用は、疾患の治療または予防法におけるものであり、ここで、疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

30

【0315】

過剰増殖障害の治療方法

本発明は、哺乳類の過剰増殖障害を治療する目的で本発明の化合物およびその組成物を使用するための方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂の阻害、ブロック、減少、低下などに、かつ/またはアポトーシスを生じるのに利用することができる。この方法は、これらを必要とするヒトを含む哺乳動物に、障害の治療に効果的である量の本発明の化合物、あるいは、その医薬として許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物またはエステルなどを投与するステップを含む。過剰増殖障害には、例えば、乾癬、ケロイド、および皮膚に影響する他の過形成、良性前立腺肥大(BPH)、固形腫瘍、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびこれらの遠隔転移などが含まれるが、これらに限定されない。また、それらの障害には、リンパ腫、肉腫および白血病が含まれる。

40

【0316】

乳癌の例には、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0317】

気道の癌の例には、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれるが、これらに限定されない。

50

## 【0318】

脳癌の例には、脳幹および視床下部（hypoptalmic）神経膠腫、小脳および脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、退形成性星細胞腫、びまん性星細胞腫、膠芽腫、乏突起膠腫、二次性多形膠芽腫ならびに神経外胚葉性および松果体腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0319】

男性生殖器の腫瘍には、前立腺および精巣癌が含まれるが、これらに限定されない。女性生殖器の腫瘍には、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰部の癌、ならびに子宮の肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0320】

消化管の腫瘍には、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0321】

尿路の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎の癌が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0322】

眼癌には、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0323】

肝臓癌の例には、肝細胞癌（線維層板型変異を伴う、または伴わない肝細胞癌）、胆管細胞癌（肝内胆管癌）および混合型肝細胞・胆管細胞癌が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0324】

皮膚癌には、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0325】

頭頸部癌には、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭の癌、口唇および口腔の癌ならびに扁平細胞が含まれるが、これらに限定されない。リンパ腫には、エイズ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0326】

肉腫には、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0327】

白血病には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0328】

これらの障害は、ヒトにおいてははっきりと特徴づけられているが、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

## 【0329】

この文書全体にわたって記載の用語「を治療する」または「治療」は、慣習的に用いられ、例えば、癌などの疾患または障害の状態の抑制、緩和、縮小、軽減、改善などを目的とする対象の管理または看護である。

## 【0330】

血管新生障害を治療する方法

本発明は、過剰および/または異常な血管新生に関連する障害および疾患を治療する方法も提供する。

## 【0331】

不適切かつ異所的な血管新生の発現は生物にとって有害であり得る。いくつかの病態は、外来性の血管の増殖に関連する。これらには、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静

10

20

30

40

50

脈閉塞症および未熟児網膜症 [ Aielloら、New Engl . J . Med . 1994 , 331 , 1480 ; Peerら、Lab . Invest . 1995 , 72 , 638 ]、加齢黄斑変性症 [ AMD ; Lopezら、Invest . Ophthalmol . Vis . Sci . 1996 , 37 , 855参照。 ]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ ( RA )、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管の再狭窄などが含まれる。さらに、癌組織および腫瘍性組織に関連する血液供給の増加は、増殖を助長し、急速な腫瘍拡大および転移につながる。さらに、腫瘍における新しい血管およびリンパ管の増殖は、反逆細胞に逃避経路を提供し、転移および結果として癌の拡大を助長する。したがって、本発明の化合物は、例えば、血管形成を阻害および / または低減することによって、内皮細胞増殖または血管新生に関与する他のタイプを阻害、ブロック、減少、低下などすることによって、ならびに、このような細胞型の細胞死またはアポトーシスを引き起こすことによって上述の血管新生障害のいずれかの治療または予防に利用することができる。

10

#### 【 0 3 3 2 】

##### 用量および投与

過剰増殖障害および血管新生障害の治療に有用な化合物を評価する既知の標準的な実験技術に基づき、標準的な毒性試験によって、および、哺乳動物における上で明らかにした状態の治療を決定するための標準的な薬理学的アッセイによって、および、これらの結果と、これらの状態を治療するのに用いられる既知の医薬の結果との比較によって、本発明の化合物の効果的な投与量を、所望の適応症それぞれの治療のために容易に決定することができる。これらの状態のうちの1つの治療において投与される活性成分の量は、用いられる特定の化合物および投与単位、投与方法、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などを考慮して、大幅に変わり得る。

20

#### 【 0 3 3 3 】

投与される活性成分の総量は、概して、約0.001mg / kg ~ 約200mg / kg体重 / 日、好ましくは約0.01mg / kg ~ 約20mg / kg体重 / 日の範囲になる。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日に1~3回の投与から、4週間毎に1回の投与の範囲になる。さらに、患者にある一定の期間薬剤を投与しない「休薬期間」が、薬理効果と認容性の全体的なバランスのために有益なことがある。単位投与は、約0.5mg ~ 約1500mgの活性成分を含んでもよく、1日に1回または複数回、または1日に1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口の注射を含む注射および点滴法の使用による投与の平均1日投与量は、好ましくは、全体重の0.01 ~ 200mg / kgになる。直腸の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01 ~ 200mg / kgになる。膣の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01 ~ 200mg / kgになる。局所の平均1日投与計画は、好ましくは、1日に1~4回の間で0.1 ~ 200mg投与されることになる。経皮濃度は、好ましくは、0.01 ~ 200mg / kgの1日量を維持するのに必要なものになる。吸入による平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01 ~ 100mg / kgになる。

30

#### 【 0 3 3 4 】

もちろん、各患者についての初期および継続的な特定の投与計画は、担当診断医によって決定される状態の性質および重症度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬剤の排泄速度、薬剤の組み合わせなどによって変わるようになる。所望の治療法、および本発明の化合物、または医薬として許容される塩またはエステルまたはその組成物の投与回数は、当業者によって従来の治療試験を用いて確認することができる。

40

#### 【 0 3 3 5 】

好ましくは、前記方法の疾患は、血液学的腫瘍、固形腫瘍および / またはその転移である。

#### 【 0 3 3 6 】

本発明の化合物は、腫瘍の増殖および転移、特に、すべての適応症および段階の固形腫瘍において、腫瘍の増殖の前治療あり、またはなしで、治療法および予防、すなわち予防法において特に用いることができる。

50



## 【0337】

特定の薬理学的性質または医薬としての特性の試験方法は当業者に周知である。

## 【0338】

本明細書に記述される実験を行う実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明は記載の実施例に限定されない。

## 【0339】

生物学的アッセイ：

実施例は、選択した生物学的アッセイにおいて1回または複数回試験した。1回を超えて試験するとき、データは、平均値または中央値のいずれかで報告し、ここで、

・平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の合計を試験回数で割った値であり、および

・中央値は、昇順または降順で並べたときの値の群の中位の数値である。データセットの値の数が奇数の場合は、中央値は中位の値である。データセットの値の数が偶数の場合は、中央値は中位の2つの値の算術平均である。

## 【0340】

実施例は1回または複数回合成した。1回を超えて合成するとき、生物学的アッセイからのデータは、1回または複数回の合成バッチの試験から得られるデータセットを利用して計算される平均値または中央値である。

## 【0341】

変異IDH1 R132H生化学アッセイ

mIDH1は、 $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -KG) の (2R) - 2 - ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) へのNADPH依存性還元を触媒する。NADPH消費量は、発光の読み取り値により測定される。

## 【0342】

生化学反応は、384ウェルプレートで41  $\mu$ lの反応容積および以下のアッセイ緩衝液条件を用いて32  $^{\circ}$ Cで実施した：50mMトリスpH7.5、100mM NaCl、20mM MgCl<sub>2</sub>、0.05% BSA、0.01% Brij、1  $\mu$ M NADPHおよび250  $\mu$ M  $\alpha$ -KG。IDH1 R132H酵素を1.5nMの最終濃度で使用した。試験化合物を0.002 ~ 10  $\mu$ Mの濃度範囲で使用した。最終的なDMSO濃度は2.4%であった。

## 【0343】

反応物を30分間インキュベートし、次いで、40  $\mu$ lの検出混合物 (0.75  $\mu$ g/ml ルシフェラーゼ、0.02U/ml オキシドレダクターゼ、4  $\mu$ g/ml FMN、2  $\mu$ l/ml デカナール/エタノール、50mM トリスpH7.5、0.5% グリセリン、0.01% Tween-20、0.05% BSA) を加えた。ルミネッセンスリーダーで発光を測定した (測定時間10秒、積分時間1秒、感度30%)。発光の減少はmIDH1活性に比例する。IC<sub>50</sub>値は、相対的な発光対阻害剤濃度のプロットから補間により求められる。

## 【0344】

10

20

30

## 【表 3 A】

表 2：  
変異 IDH1 R132H 生化学アッセイにおける選択した実施例の IC<sub>50</sub> 値

実施例	変異 IDH1 R132H IC <sub>50</sub> [μM]
2-1	0.12
2-1-1	0.24
2-1-2	0.07
2-2	0.07
2-3	0.46
2-4	0.08
2-5	0.09
2-5-1	0.67
2-5-2	1.54
2-7	0.11
2-8	0.13
2-9	0.18
2-10	0.14
2-10-1	0.30
2-10-2	0.14
2-11	0.21
2-12	0.10
2-12-1	4.3
2-12-2	1.6
2-13	1.1
2-13-1	0.24
2-13-2	1.0
2-14	1.3
2-15	1.5
2-16	0.29
2-16-1	7.8
2-16-2	0.78

10

20

30

40

【表 3 B】

2-17	0.44
2-18	4.0
2-19	1.9
2-20	10
2-21	10
2-21-1	1.1
2-21-2	0.29
2-22	0.77
2-23	10
2-23-1	10
2-23-2	0.18
2-24	10
2-24-1	10
2-24-2	0.14
2-25	0.13
2-26	0.22
2-27	1.8
2-28	0.07
2-29	4
2-30	0.12
2-31	0.39
2-32	10
2-33	0.67
2-34	0.18
2-35	0.24
2-36	0.014
2-37	0.03

10

20

30

40

## 【 0 3 4 5 】

変異IDH1細胞アッセイ

変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (mIDH) タンパク質の過剰発現を伴う細胞株の培

50

地内で(2R)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)のレベルを測定した。mIDHは、 $\alpha$ -ケトグルタル酸の2-HGへのNADPH依存性還元を触媒する。細胞(LN229 R132H、Mohrenzら、Apoptosis (2013) 18: 1416 - 1425)を10%FCSを含むDMEM中で増殖させた。これらの細胞をトリプシンで回収し、96ウェルプレートに播種した。細胞を5%CO<sub>2</sub>中、37℃で一晩インキュベートした。翌日、試験化合物を各細胞ウェルに加えた。DMSOの最終濃度は0.1%であり、DMSO対照を含んでいた。次いで、プレートをインキュベーター内に24時間置いた。

【0346】

2-HGを、Balssら(Acta Neuropathol (2012) 124: 883 - 891)にしたがって測定した。簡潔には、HClO<sub>4</sub>を各ウェルに加え、プレートを遠心分離した。一定分量を取り出し、ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ(HGDH)、ジアホラーゼ、NAD<sup>+</sup>およびレサズリンと共にインキュベートした。レサズリンのレゾルフィンへの変換を蛍光分光法により、Ex 540nm Em 600nmにて検出した。蛍光の増加は、2-HG産生に比例する。IC<sub>50</sub>値は、相対的な蛍光対阻害剤濃度のプロットから補間により求められる。

10

【0347】

## 【表 4】

表 3：  
変異 IDH1 細胞アッセイにおける選択した実施例の IC<sub>50</sub> 値

実施例	変異 IDH1 IC <sub>50</sub> [μM]
2-1	0.90
2-2	0.36
2-4	0.60
2-5	4
2-5-2	1.5
2-7	1.2
2-8	2.0
2-9	2.0
2-10	2.0
2-10-1	10
2-10-2	3.0
2-11	2.8
2-12	8.0
2-13	5.0
2-19	10
2-20	4.0
2-21-1	10
2-21-2	2.5
2-22	2.5
2-23-2	10
2-24-2	7.0
2-26	10
2-28	0.20
2-29	2.7
2-30	1.5
2-36	0.022
2-37	0.25

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2015/074374

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D413/04 C07D235/30 C07D403/04 C07D401/04 A61K31/422 A61P35/00		
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/153701 A1 (SCHERING CORP [US]; SHIPPS GERALD W JR [US]) 18 December 2008 (2008-12-18) cited in the application claims 1,10,11,14,26,30,34,92,121; compounds 293,295,302,303,308,309,...	1-27
A	WO 2010/151441 A1 (TRANSLATIONAL GENOMICS RES INST [US]; WANG TONG [US]) 29 December 2010 (2010-12-29) page 1, lines 17-18; claim 1; compounds ID5,8,18,19	1-27
A	WO 2012/009678 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC [US]; POPOVICI-MULLER JANETA [US]) 19 January 2012 (2012-01-19) claims 1,5,17; examples 48,49; compounds 135,173,175,224	1-27
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 November 2015		Date of mailing of the international search report 19/11/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ladenburger, Claude

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/074374
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/046136 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHO YOUNG SHIN [US]) 4 April 2013 (2013-04-04) pages 280-301; claims 1,28-30; examples 287,293	1-27
Y,P	----- WO 2015/121209 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]) 20 August 2015 (2015-08-20) the whole document	1-27
Y,P	----- WO 2015/121210 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]) 20 August 2015 (2015-08-20) the whole document -----	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/074374

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008153701	A1	18-12-2008	NONE
WO 2010151441	A1	29-12-2010	AU 2010263113 A1 16-02-2012 CA 2766550 A1 29-12-2010 CN 104219954 A 17-12-2014 EP 2445345 A1 02-05-2012 IL 217183 A 26-02-2015 JP 2012531416 A 10-12-2012 US 2012142922 A1 07-06-2012 US 2015284336 A1 08-10-2015 WO 2010151441 A1 29-12-2010
WO 2012009678	A1	19-01-2012	AU 2011278998 A1 31-01-2013 CA 2805669 A1 19-01-2012 CN 103097340 A 08-05-2013 EP 2593425 A1 22-05-2013 JP 2013536168 A 19-09-2013 US 2013184222 A1 18-07-2013 WO 2012009678 A1 19-01-2012
WO 2013046136	A1	04-04-2013	AR 088175 A1 14-05-2014 AU 2012313888 A1 15-05-2014 CA 2849995 A1 04-04-2013 CL 2014000746 A1 03-10-2014 CN 103958506 A 30-07-2014 CO 6920291 A2 10-04-2014 CR 20140143 A 16-10-2014 CU 20140036 A7 30-07-2014 DO P2014000058 A 01-06-2014 EA 201490696 A1 29-08-2014 EP 2771337 A1 03-09-2014 JP 2014528951 A 30-10-2014 KR 20140069235 A 09-06-2014 MA 35452 B1 01-09-2014 PE 15812014 A1 14-11-2014 SG 11201400989T A 28-04-2014 TW 201321375 A 01-06-2013 US 2014235620 A1 21-08-2014 UY 34352 A 30-04-2013 WO 2013046136 A1 04-04-2013
WO 2015121209	A1	20-08-2015	NONE
WO 2015121210	A1	20-08-2015	UY 35991 A 30-09-2015 WO 2015121210 A1 20-08-2015



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	C S P
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 C 211/52 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	C 0 7 C 211/52	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 ゾーニャ・アンラウフ  
ドイツ・4 2 9 2 9・ヴェルメルスキルヒェン・ラウエ・ヒュルス・1
- (72) 発明者 デュイ・グエン  
ドイツ・1 0 1 7 9・ベルリン・ハインリヒ - ハイネ - シュトラッセ・2 7
- (72) 発明者 オラフ・パンクニン  
ドイツ・1 3 1 8 7・ベルリン・パークシュトラッセ・3 6
- (72) 発明者 マルクス・パウザー  
ドイツ・1 0 2 4 5・ベルリン・シモン・ダッハ・シュトラッセ・7
- (72) 発明者 カチャ・ツィーママン  
ドイツ・4 0 4 8 9・デュッセルドルフ・ボークマー・シュトラッセ・3 7 0
- (72) 発明者 シュテファン・カウルフース  
ドイツ・1 0 2 4 5・ベルリン・ヘルマーディングシュトラッセ・8
- (72) 発明者 ローラント・ノイハウス  
ドイツ・1 2 1 5 7・ベルリン・ラウエンブルガー・シュトラッセ・2 8
- (72) 発明者 ポール・マシュー・ブレニー  
イギリス・S K 1 3・8 U E・グロソップ・キング・カップ・クローズ・1 1
- (72) 発明者 ギアナ・トスキ  
イギリス・S K 1 7・6 H W・ボクストン・トア・ストリート・2 8

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB01 CC26 CC41 CC47 CC51 CC52 CC58 DD12 DD22  
DD26 EE01  
4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA31 MA32 MA35 MA37  
MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63  
MA66 NA05 NA14 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB211 ZB212 ZB261

	ZB262	ZB271	ZB272	ZC201	ZC202	ZC751	ZC752			
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC39	BC60	BC62	BC67	BC69	BC71
	GA07	GA08	GA09	MA01	MA02	MA04	MA13	MA17	MA22	MA23
	MA24	MA31	MA32	MA35	MA37	MA41	MA43	MA52	MA55	MA56
	MA57	MA58	MA59	MA60	MA66	NA05	NA14	ZB07	ZB11	ZB21
	ZB26	ZB27	ZC20	ZC75						
4H006	AA03	AB84								