

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年8月2日 (02.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/086584 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 251/60 (2006.01)	A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)	A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)	A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)	A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)	A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)	A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)	A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)	A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	A61K 31/4409 (2006.01)

[続葉有]

2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 飯田 真依子 (IIDA, Maiko) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 渡邊 尚志 (WATANABE, Takashi) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 高畑 祥 (TAKAHATA, Sho) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 山田 雅胤 (YAMADA, Mototsugu) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 山本 康生 (YAMAMOTO, Yasuo) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/051523

(22) 国際出願日: 2007年1月30日 (30.01.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-021372	2006年1月30日 (30.01.2006)	JP
特願2006-243953	2006年9月8日 (08.09.2006)	JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MELJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北川 英男 (KITAGAWA, Hideo) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 小澤 智宏 (OZAWA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: NOVEL INHIBITOR OF FabK AND FabI/K

(54) 発明の名称: 新規 FabK および FabI / K 阻害剤

(57) Abstract: Disclosed is a compound which can inhibit both of FabI and FabK which are fatty acid synthases to show a wide antibacterial spectrum including *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis*, and therefore can be used for the treatment of a bacterial infection.

(57) 要約: 脂肪酸シターゼである FabI および FabK の両酵素を阻害することにより、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、または腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) など、広範囲にわたり優れた抗菌スペクトラムを有する、細菌感染の治療に活用できる化合物が開示されている。

WO 2007/086584 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	C07D 213/53 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 233/88 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 235/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)	C07D 241/18 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	C07D 263/48 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 277/54 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	C07D 277/82 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	C07D 285/12 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)	C07D 285/135 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)	C07D 307/52 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	C07D 401/10 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)	C12N 9/99 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 新規FabKおよびFabI/K阻害剤

## 発明の背景

[0001] 発明の分野

本発明は、脂肪酸シンターゼFabKまたはFabI/Kを阻害し、細菌感染治療に有用で医薬上有望な化合物に関する。

[0002] 背景技術

細菌における脂肪酸の生合成はタイプIIの脂肪酸シンターゼ(FAS)系と呼ばれる一連の酵素群により行われている。一方、哺乳動物などの真核生物においては、脂肪酸の生合成はタイプIのFAS系と呼ばれる、単一の多機能酵素により触媒されており、細菌の脂肪酸生合成系とは大きく異なる。そのため、タイプIIのFAS系酵素を阻害する化合物は、選択的かつ新規な抗菌剤としての可能性が示唆される(Prog. Lipid Res. (2001),40,467-497)。

[0003] 細菌の脂肪酸生合成系では四つの酵素反応が順次進行してサイクルを形成し、複数回のサイクルを経て、長鎖の飽和脂肪酸が生合成される。サイクルの第1工程は $\beta$ -ケトアシル-ACPシンターゼによる縮合反応で、はじめのサイクルでは $\beta$ -ケトアシル-ACPシンターゼIII(FabH)がマロニル-ACPとアセチル-CoAとを縮合する。二回目以降のサイクルでは $\beta$ -ケトアシル-ACPシンターゼIまたはII(FabBまたはFabF)がマロニル-ACPとアシル-ACPとを縮合する。第2工程ではNADPH-依存性 $\beta$ -ケトアシル-ACPレダクターゼ(FabG)による還元反応が起こる。第3工程で $\beta$ -ヒドロキシアシル-ACPデヒドラーゼ(FabAまたはFabZ)により脱水され、トランス-2-エノイル-ACPが得られる。第4工程において、エノイル-ACPレダクターゼ(FabI、FabK、またはFabL)により還元されて、アシル-ACPを生ずる。一サイクル当たり二個の炭素原子が付加され、最終的にパルミトイル-ACP(16C)が得られるが、このサイクルは主にパルミトイル-ACPによるエノイル-ACPレダクターゼのフィードバック阻害を介して停止する(*Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and Molecular Biology(1996),612-636,American Society for Microbiology,Washington D. C. およびJ. Biol. Chem. (1996),271,1833-836)。

- [0004] すなわち、エノイル—ACPLレダクターゼが細菌の脂肪酸合成経路の律速酵素であり、細菌における脂肪酸生合成全体の重要な調節ポイントである。
- [0005] また、大腸菌 (*Escherichia coli*) や黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) などに存在するエノイル—ACPLレダクターゼであるFabIは生育に必須な酵素であることが大腸菌のFabI温度感受性変異株の解析から明らかにされた (*J. Biol. Chem.* (1995), 270, 26538–26542)。したがって、エノイル—ACPLレダクターゼを阻害することにより抗菌作用が発現されると考えられるから、抗菌剤の標的として重要なタンパク質であるといえる。
- [0006] また、FabIが広域スペクトル抗生物質トリクロサンの標的であることも明らかにされている。NADおよびトリクロサンと、大腸菌由来FabIとの複合体結晶構造についても研究されており、その天然基質を模倣することで、トリクロサンが特異性の高いFabIの阻害剤として作用することが示されている。FabIとNADおよびトリクロサンの複合体に関する立体構造データは特異的な阻害剤設計において重要な情報を提供する。この情報に基づいて設計した阻害剤が、細菌感染症の治療に有用である可能性が見出されている (*Nature* (1998) 394, 531–532, *J. Biol. Chem.* (1998), 273, 30316–30320, *Nature* (1999) 398, 383–384, および *J. Med. Chem.* (2003), 46, 1627–1635)。
- [0007] ゲノム解析研究により、大腸菌や黄色ブドウ球菌などのほとんどの細菌はエノイル—ACPLレダクターゼとしてFabIを有していることが知られているが、いくつかの菌種ではFabIの代わりにFabKが存在していることが明らかにされている。とりわけ临床上重要な病原菌である肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はエノイル—ACPLレダクターゼとしてFabKのみを有しており、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) ではFabIとFabKの両方を有していることが明らかになっている (*Nature* (2000), 406, 145–146)。そのため、より広範な抗菌活性を有する抗菌剤を創出するには、FabIだけでなくFabKを阻害する必要がある。
- [0008] さらに、FabKは肺炎連鎖球菌において生育に必須であり、補酵素としてFMNを1:1のモル濃度比で有するフラビンタンパク質であることが明らかにされている (*Biochem. J.* (2003), 370, 1055–1062)。その他、FabKを弱いながらも阻害する化合物の報告はあるが、FabKを強く阻害する化合物の報告やFabKの立体構造に関する報告は

ない(特表2003-511448号、J. Med. Chem. (2003),46,1627-1635、およびAntimicrob. Agents.Chem.,46, 3118,(2002))。

[0009] それゆえ、FabKさらにはFabI、FabK両酵素を阻害する薬剤は広範囲にわたり優れた抗菌スペクトラムを有する理想的な抗菌剤であり、期待されている。

[0010] 临床上重要な病原菌である肺炎連鎖球菌はエノイル-ACPレダクターゼとしてFabKのみを有しており、緑膿菌、腸球菌ではFabIとFabKの両方を有しているため、FabIのみを標的とした従来の阻害剤ではより広範な抗菌活性剤には成り得ず、FabIだけでなくFabKを阻害する必要がある。しかし、FabKを阻害する化合物の報告はほとんどなく、従来のFabK阻害剤ではその阻害能が低く、脂質特異的とは必ずしも言えないなどの改良すべき点を含んでいた。そのため、FabIおよびFabK、特にFabKに対して阻害活性を有する化合物の創出が望まれている。

### 発明の概要

[0011] 本発明者らは、今般、FabKもしくは、FabIおよびFabK両酵素を阻害し、細菌感染症の治療に有用である式(I)の化合物を見出した。また、式(I)の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物およびFabKもしくはFabIおよびFabK両酵素に対する阻害剤も見出した。

[0012] 従って、本発明は細菌感染症の治療に有用である式(I)の化合物の提供をその目的としている。

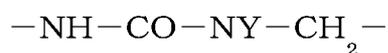
[0013] 本発明は、下記式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される:

[化1]



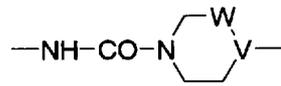
[式中、

Zは、



(ここで、Yは水素原子またはメチル基を表す)、

[化2]



(ここで、VはCHまたは窒素原子を表し、WはC=Oまたは $-\text{CH}_2-$ を表す)、

$-\text{NA}'-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{B}')$ 、

$-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{B}')$ 、または

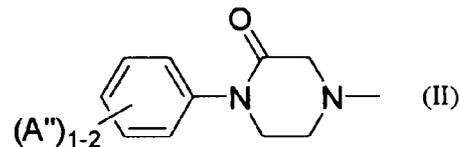
$-\text{NA}'-\text{CO}-$

を表し、

上記において、

A'は、水素原子またはC1-6アルキル基を表すか、または隣接する窒素原子およびAと一緒に下記式(II)：

[化3]



(ここで、A''は水素原子またはハロゲン原子を表す)

を表し、

B'は水素原子または2-ピリジル基を表すか、または隣接する=CおよびBと一緒にシクロヘキシリデンを表す。

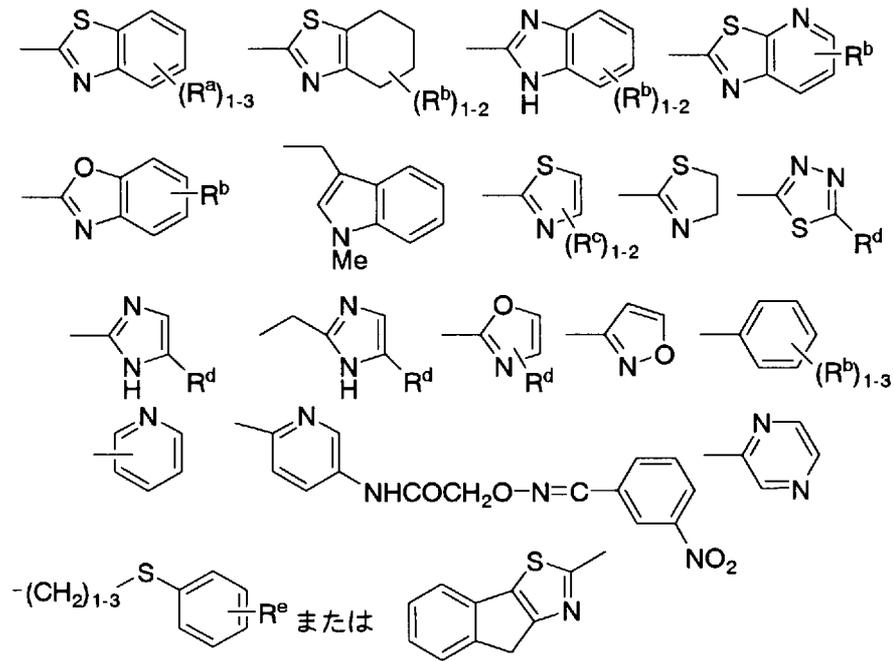
Aは、

水素原子、

C1-6アルキル基、

ヒドロキシC1-6アルキル基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{Ph}$ 基、

[化4]



を表し、

上記において、

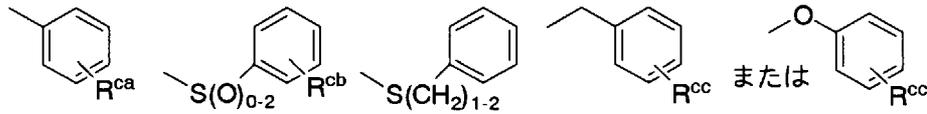
$R^a$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N_2$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、 $-COOCH_2CH_2NH_2$ 、または $-COOCH_2CH_2N_2$ を表し、

$R^b$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

$R^c$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスル

フィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ニトロピ  
リジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化5]



(ここで、

$R^{ca}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバ  
モイル基、または $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ を表し、

$R^{cb}$ は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、C1-6アルキルオキ  
シカルボニル基、または $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、

$R^{cc}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表す)  
を表し、

$R^d$ は、水素原子またはフェニル基、 $-\text{SO}_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に一〜二  
個の $R^e$ 基を有していてもよく、ここで $R^e$ は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表す)  
を表す。

Bは、

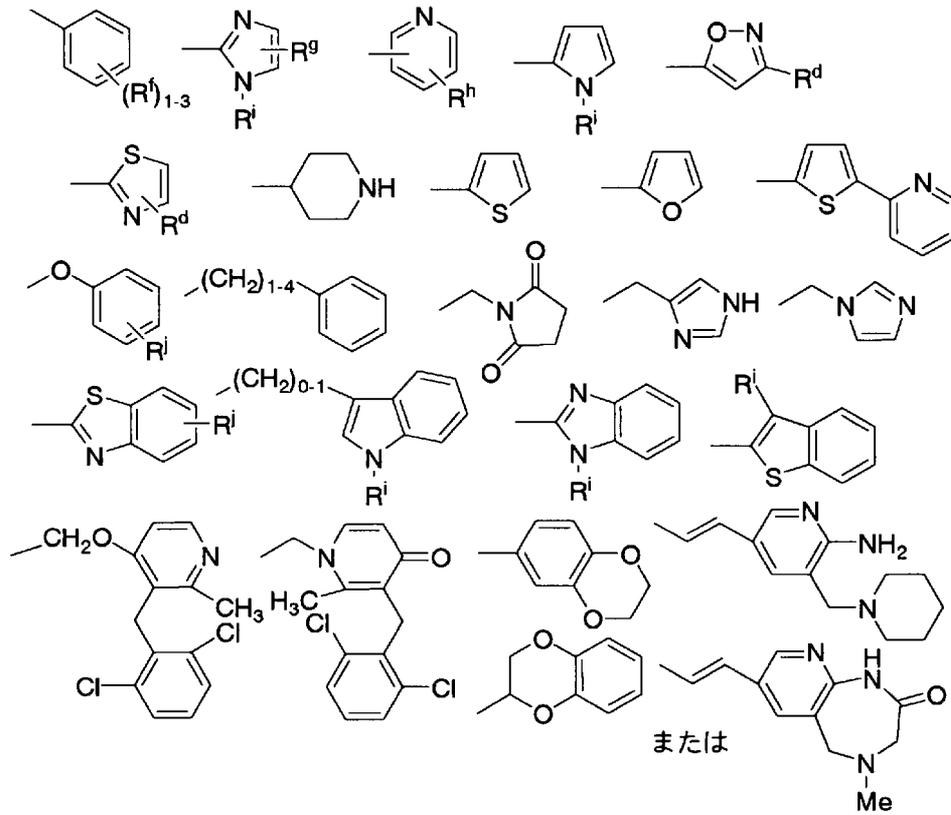
ナフチル基、

C1-6アルキルオキシカルボニルアミノメチル基、

$-\text{CH}_2-\text{S}-R^k$ 基、または

$-\text{CH}_2-\text{O}-R^l$ 基、

[化6]



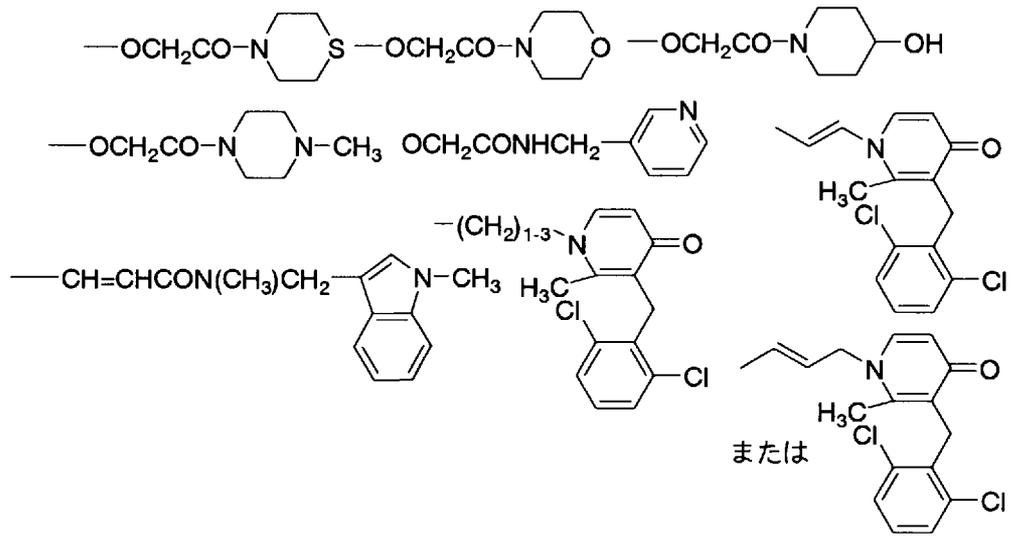
を表し、

上記において、

R<sup>f</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R<sup>g</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはフェニル基を表し、該フェニル基は、R<sup>ga</sup>にて一〜三個置換されていてもよく(ここで、R<sup>ga</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CONHPh$ 、 $-OCH_2CONHCH_2Ph$ 、 $-OCH_2CONHCH_3$ 、フェニルC1-6アルキル基、

[化7]



を表す)、

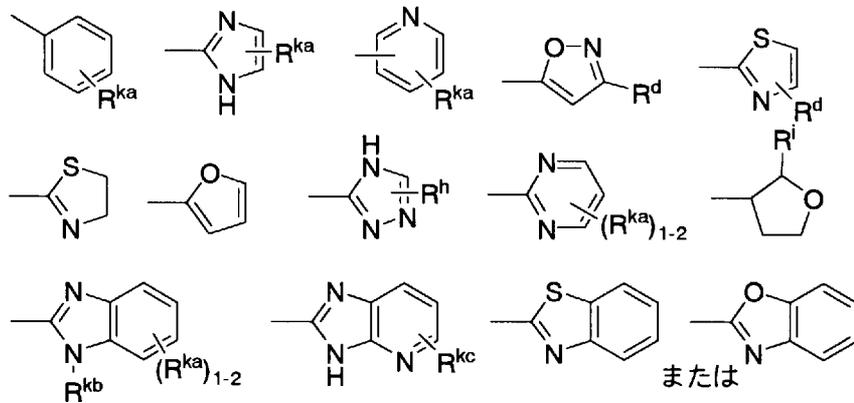
R<sup>h</sup>は、水素原子またはアミノ基を表し、

R<sup>i</sup>は、水素原子またはC1-6アルキル基を表し、

R<sup>j</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはトリフルオロメチル基を表し、

R<sup>k</sup>基は、

[化8]

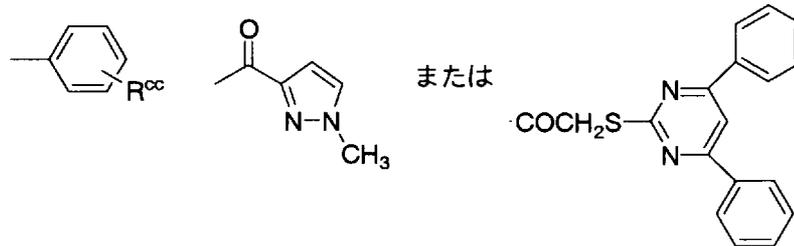


(ここで、R<sup>ka</sup>基は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、-SO<sub>3</sub>H基、またはC1-6アルキルオキシカルボニル基を表し、

R<sup>kb</sup>基は、水素原子またはアセチル基を表し、

R<sup>kc</sup>基は、水素原子またはニトロ基を表す)

を表し、  
 R<sup>1</sup>基は、  
 [化9]



を表す]。

[0014] 本発明の化合物は、FabIおよびFabKの両酵素を阻害し、肺炎連鎖球菌に対して非常に強い抗菌活性を示した。従って、本発明は肺炎連鎖球菌、緑膿菌、または腸球菌などの細菌感染の治療に活用できる。

### 発明の具体的説明

#### [0015] 定義

「C1-6アルキル基」または「C1-6アルコキシ基」、「C1-6アルキルオキシカルボニル基」、「C1-6アルキルカルボニルオキシ基」「ヒドロキシC1-6アルキル基」、「C1-6アルキルチオ基」、「C1-6アルキルスルホニル基」、および「C1-6アルキルスルフィニル基」など置換基中の「アルキル基」とは、炭素数1-6のアルキル基を表し、鎖状、分岐、または環状のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、およびシクロヘキシル基などが挙げられる。好ましくは、炭素数1-4のアルキルであり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、またはイソブチル基などが挙げられ、さらに好ましくは炭素数1-3のアルキル基であり、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、またはシクロプロピル基などである。

[0016] 本明細書において「C2-6アルケニル基」とは、炭素数2-6の直鎖、分岐状、または環状のアルケニル基を示し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル

基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、シクロペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、またはシクロヘキセニル基などを意味する。好ましくは、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、または4-ペンテニル基などである。

[0017] 本明細書において「C2-6アルキニル基」とは炭素数2~6の直鎖または分岐状のアルキニル基、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基などを表す。好ましくは、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、または3-ブチニル基などである。

[0018] 本明細書において「C1-6アルキルチオ基」とは炭素数1~6の直鎖、分岐状、または環状のアルキルチオ基を示し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、またはシクロヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましくは、炭素数1-4のアルキルであり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、またはイソブチルチオ基などが挙げられ、さらに好ましくは炭素数1-3のアルキル基であり、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、またはシクロプロピ

ルチオ基などである。

[0019] 本明細書において「C2-6アルケニルチオ基」とは、炭素数2~6の直鎖、分岐状、または環状のアルケニルチオ基を表し、ビニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、2-ペンテニルチオ基、3-ペンテニルチオ基、4-ペンテニルチオ基、シクロペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、2-ヘキセニルチオ基、3-ヘキセニルチオ基、4-ヘキセニルチオ基、5-ヘキセニルチオ基、またはシクロヘキセニルチオ基などを意味する。好ましくは、ビニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、または3-ブテニルチオ基などである。

[0020] 本明細書において「C2-6アルキニルチオ基」とは、炭素数2~6の直鎖または分岐状のアルキニルチオ基を示し、1-エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、3-メチル-1-プロピニルチオ基、1-メチル-3-プロピニルチオ基、1-ペンチニルチオ基、2-ペンチニルチオ基、3-ペンチニルチオ基、4-ペンチニルチオ基、1-ヘキシニルチオ基、2-ヘキシニルチオ基、3-ヘキシニルチオ基、4-ヘキシニルチオ基、または5-ヘキシニルチオ基などを意味する。好ましくは、1-エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、または3-ブチニルチオ基などである。

[0021] 「C1-6アルキルスルホニル基」とは炭素数1~6の直鎖、分岐状、または環状のアルキルスルホニル基を表し、メタンスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、2-プロピルスルホニル基、2-メチル-1-プロピルスルホニル基、3-メチル-1-プロピルスルホニル基、2-メチル-2-プロピルスルホニル基、3-メチル-2-プロピルスルホニル基、1-ブチルスルホニル基、2-ブチルスルホニル

基、3-ブチルスルホニル基、1-ペンチルスルホニル基、2-ペンチルスルホニル基、3-ペンチルスルホニル基、4-ペンチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、1-ヘキチルスルホニル基、2-ヘキシルスルホニル基、3-ヘキシルスルホニル基、4-ヘキシルスルホニル基、5-ヘキシルスルホニル基、またはシクロヘキシルスルホニル基などを意味する。好ましくは、メタンスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、2-プロピルスルホニル基、2-メチル-1-プロピルスルホニル基、3-メチル-1-プロピルスルホニル基、2-メチル-2-プロピルスルホニル基、3-メチル-2-プロピルスルホニル基、1-ブチルスルホニル基、2-ブチルスルホニル基、3-ブチルスルホニル基、1-ペンチルスルホニル基、2-ペンチルスルホニル基、3-ペンチルスルホニル基、または4-ペンチルスルホニル基などである。

[0022] 「C2-6アルケニルスルホニル基」とは、炭素数2~6の直鎖、分岐状、または環状のアルケニルスルホニル基を表し、1-エテニルスルホニル基、1-プロペニルスルホニル基、2-プロペニルスルホニル基、2-メチル-1-プロペニルスルホニル基、3-メチル-1-プロペニルスルホニル基、2-メチル-2-プロペニルスルホニル基、3-メチル-2-プロペニルスルホニル基、1-ブテニルスルホニル基、2-ブテニルスルホニル基、3-ブテニルスルホニル基、1-ペンテニルスルホニル基、2-ペンテニルスルホニル基、3-ペンテニルスルホニル基、4-ペンテニルスルホニル基、シクロペンテニルスルホニル基、1-ヘキセニルスルホニル基、2-ヘキセニルスルホニル基、3-ヘキセニルスルホニル基、4-ヘキセニルスルホニル基、5-ヘキセニルスルホニル基、またはシクロヘキセニルスルホニル基などを意味する。好ましくは、2-メチル-1-プロペニルスルホニル基、3-メチル-1-プロペニルスルホニル基、2-メチル-2-プロペニルスルホニル基、3-メチル-2-プロペニルスルホニル基、1-ブテニルスルホニル基、2-ブテニルスルホニル基、3-ブテニルスルホニル基、1-ペンテニルスルホニル基、2-ペンテニルスルホニル基、3-ペンテニルスルホニル基、または4-ペンテニルスルホニル基などである。

[0023] 「C2-6アルキニルスルホニル基」とは炭素数2~6の直鎖または分岐状のアルキニルスルホニル基を表し、1-エチニルスルホニル基、1-プロピニルスルホニル基、

2-プロピニルスルホニル基、1-ブチニルスルホニル基、2-ブチニルスルホニル基、3-ブチニルスルホニル基、3-メチル-1-プロピニルスルホニル基、1-メチル-3-プロピニルスルホニル基、1-ペンチニルスルホニル基、2-ペンチニルスルホニル基、3-ペンチニルスルホニル基、4-ペンチニルスルホニル基、1-ヘキシニルスルホニル基、2-ヘキシニルスルホニル基、3-ヘキシニルスルホニル基、4-ヘキシニルスルホニル基、または5-ヘキシニルスルホニル基などを意味する。好ましくは、1-エチニルスルホニル基または1-プロピニルスルホニル基などである。

[0024] 「C1-6アルキルスルフィニル基」とは炭素数1~6の直鎖、分岐状、または環状のアルキルスルフィニル基を示し、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、2-メチル-1-プロピルスルフィニル基、3-メチル-1-プロピルスルフィニル基、2-メチル-2-プロピルスルフィニル基、3-メチル-2-プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基、3-ブチルスルフィニル基、1-ペンチルスルフィニル基、2-ペンチルスルフィニル基、3-ペンチルスルフィニル基、4-ペンチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、1-ヘキチルスルフィニル基、2-ヘキシルスルフィニル基、3-ヘキシルスルフィニル基、4-ヘキシルスルフィニル基、5-ヘキシルスルフィニル基、またはシクロヘキシルスルフィニル基などを意味する。好ましくは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、2-メチル-1-プロピルスルフィニル基、3-メチル-1-プロピルスルフィニル基、2-メチル-2-プロピルスルフィニル基、3-メチル-2-プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基、3-ブチルスルフィニル基、1-ペンチルスルフィニル基、2-ペンチルスルフィニル基、3-ペンチルスルフィニル基、または4-ペンチルスルフィニル基などである。

[0025] 「C2-6アルケニルスルフィニル基」とは、炭素数2~6の直鎖、分岐状、または環状のアルケニルスルフィニル基を示し、ビニルスルフィニル基、1-プロペニルスルフィニル基、2-プロペニルスルフィニル基、イソプロペニルスルフィニル基、2-メチル-1-プロペニルスルフィニル基、3-メチル-1-プロペニルスルフィニル基、2-メチル-2-プロペニルスルフィニル基、3-メチル-2-プロペニルスルフィニル基、

1-ブテニルスルフィニル基、2-ブテニルスルフィニル基、3-ブテニルスルフィニル基、1-ペンテニルスルフィニル基、2-ペンテニルスルフィニル基、3-ペンテニルスルフィニル基、4-ペンテニルスルフィニル基、シクロペンテニルスルフィニル基、1-ヘキセニルスルフィニル基、2-ヘキセニルスルフィニル基、3-ヘキセニルスルフィニル基、4-ヘキセニルスルフィニル基、5-ヘキセニルスルフィニル基、またはシクロヘキセニルスルフィニル基などを意味する。好ましくは、ビニルスルフィニル基、1-プロペニルスルフィニル基、2-プロペニルスルフィニル基、イソプロペニルスルフィニル基、1-ブテニルスルフィニル基、2-ブテニルスルフィニル基、3-ブテニルスルフィニル基、1-ペンテニルスルフィニル基、2-ペンテニルスルフィニル基、3-ペンテニルスルフィニル基、または4-ペンテニルスルフィニル基などである。

[0026] 「C2-6アルキニルスルフィニル基」とは炭素数2~6の直鎖または分岐状のアルキニルスルフィニル基を表し、1-エチニルスルフィニル基、1-プロピニルスルフィニル基、2-プロピニルスルフィニル基、1-ブチニルスルフィニル基、2-ブチニルスルフィニル基、3-ブチニルスルフィニル基、3-メチル-1-プロピニルスルフィニル基、1-メチル-3-プロピニルスルフィニル基、1-ペンチニルスルフィニル基、2-ペンチニルスルフィニル基、3-ペンチニルスルフィニル基、4-ペンチニルスルフィニル基、1-ヘキシニルスルフィニル基、2-ヘキシニルスルフィニル基、3-ヘキシニルスルフィニル基、4-ヘキシニルスルフィニル基、または5-ヘキシニルスルフィニル基などを意味する。好ましくは、1-エチニルスルフィニル基または1-プロピニルスルフィニル基などである。

[0027] 本明細書中、「置換されていてもよい」との語は、ある基が一またはそれ以上の置換基を有していてもよいことを意味し、好ましくは1-6個、さらに好ましくは1-3個の置換基を有していてもよいことを意味する。「置換基」の例としては、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ置換アミノ基、ジ置換アミノ基、アジド基、C1-6アルキル基、C3-7環状アルキル基、C1-6アルコキシ基、C3-7環状アルコキシ基、ヒドロキシC1-6アルキル基、アミド基、N-置換アミド基、N, N-ジ置換アミド基、アミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、フェニル基、フェニルオキシ基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ベンゾイル基、C1-6アル

キルカルボニル基、置換C1-6アルキルカルボニル基、カルボニル基、または複素環などが挙げられる。

[0028] 「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、またはヨウ素原子などである。

[0029] 本明細書において、「複素環」とは窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれた一種または二種、一ないし四個のヘテロ原子を含む5~14員の単環式ないし三環性複素環等が挙げられ、好ましくは、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を一~四個含む、5~10員の単環または二環性複素環が挙げられる。さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、フラン、ピロリジン、ピペリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、アゼチジン、チアゾリン、キヌクリジン、トリアジン、イソベンゾフラン、インドール、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プリン、またはプテリジンなどを表す。

[0030] 本明細書中、PhとMeは、それぞれフェニル基とメチル基を表す。

[0031] 本明細書中、ペプチドおよび化学分野にて共通して使用される略号および符号を利用している。一般に、アミノ酸の略号はEur. J. Biochem., 9, 158, (1984)に記載されるように、IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclatureに従う。

[0032] 本明細書中、PGは保護基を表し、製造工程中に保護基の脱着は必要に応じて行う。保護基としては、Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991)記載の保護基、および、記載の方法に準じて利用する。また必要に応じて側鎖、側鎖上の置換基を置換してもよく、その方法は公知の方法、実験化学講座(日本化学会編、丸善)などを適用できる。

[0033] 式(I)の化合物

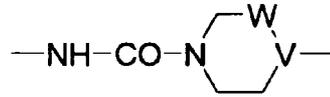
本発明による化合物は、前記式(I)で表される化合物である。

[0034] 本発明の好ましい別の態様によれば、下記式(Ia)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される:

[化10]

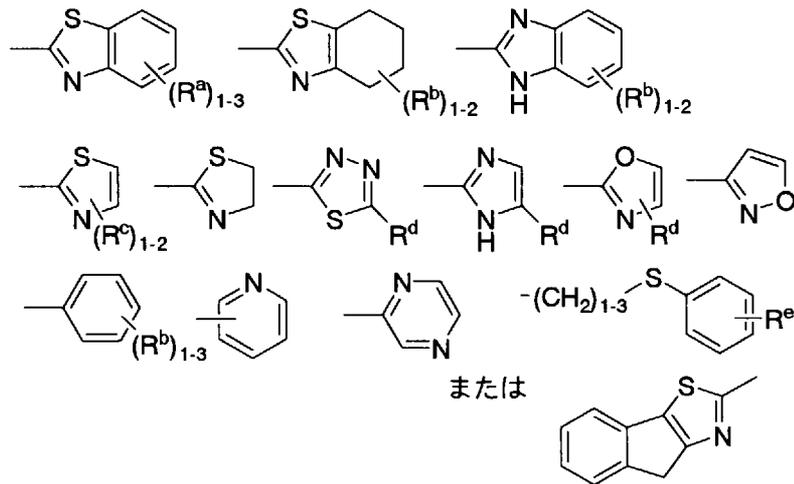
[式中、Z<sup>a</sup>は-NH-CO-NY-CH<sub>2</sub>-または

[化11]



を表し、VはCHまたは窒素原子を表し、WはC=Oまたは-CH<sub>2</sub>-を表し、Yは水素原子またはメチル基を表し、A<sup>a</sup>は水素原子、C1-6アルキル基、ヒドロキシC1-6アルキル基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Ph基、

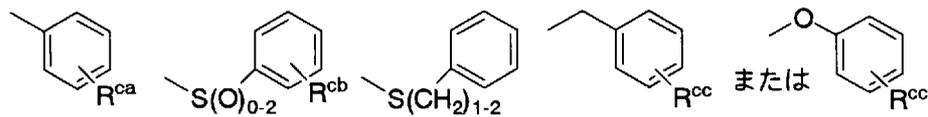
[化12]



を表し、R<sup>a</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、  
 $-OCH_2CH_2N_3$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)$ 、 $-COOCH_2CH_2NH_2$ 、または $-COOCH_2N_3$ を表し、R<sup>b</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_2)$

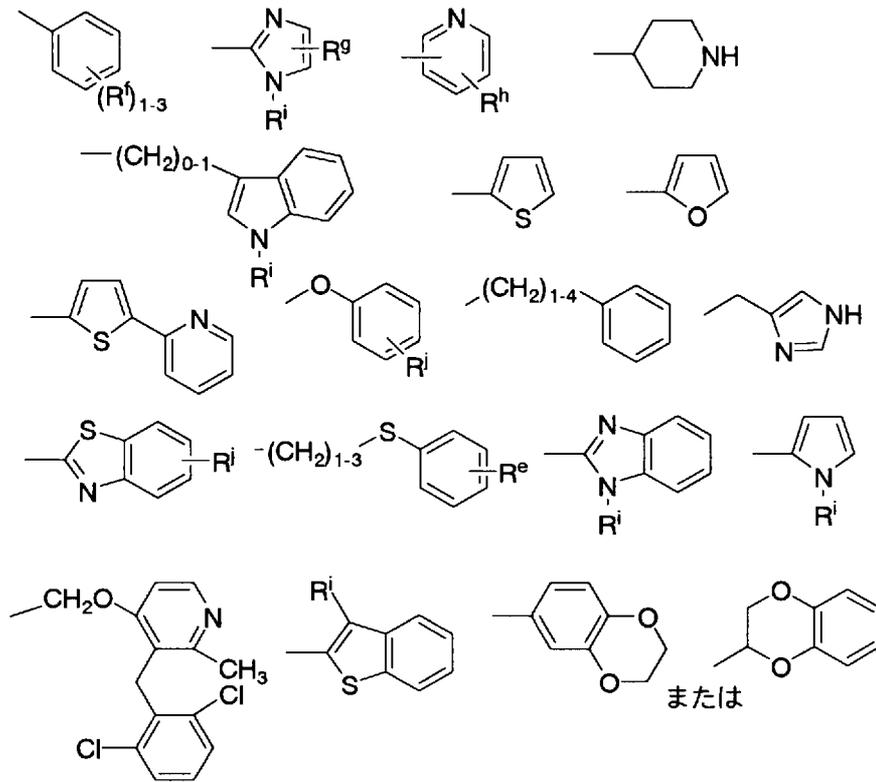
) を表し、R<sup>o</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ニトロピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化13]



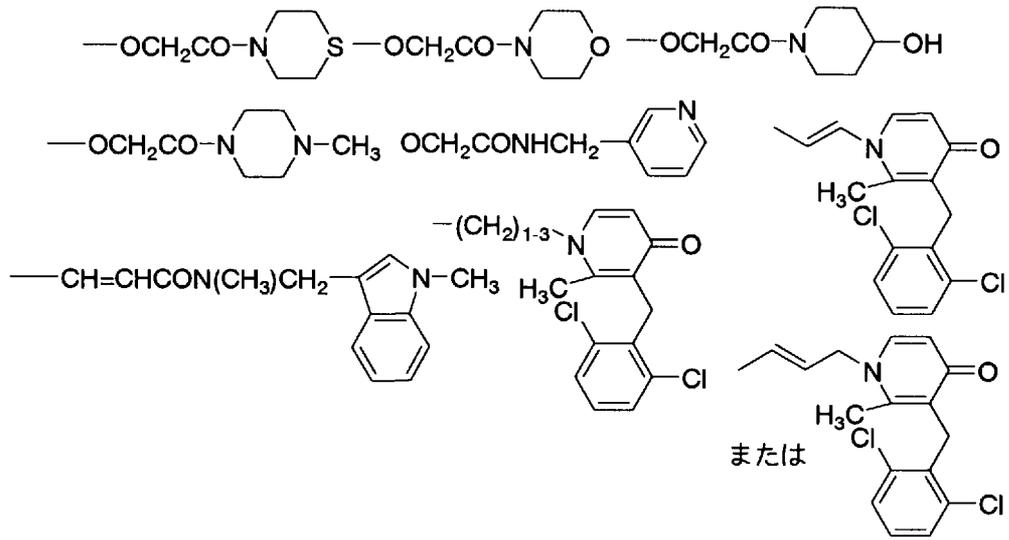
を表し、R<sup>ca</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ を表し、R<sup>cb</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-CONHCH_2CH_2OH$ を表し、R<sup>cc</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、R<sup>d</sup>は、水素原子、またはフェニル基、 $-SO_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に、一〜二個のR<sup>o</sup>基を有していてもよい)を表し、R<sup>e</sup>は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表し、B<sup>a</sup>は、

[化14]



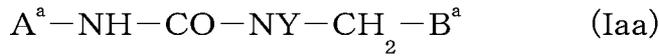
R<sup>f</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sup>g</sup>は水素原子、ハロゲン原子、またはフェニル基を表し、該フェニル基はR<sup>ga</sup>にて一〜三個置換されていてもよく、R<sup>ga</sup>とは水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CONHPh$ 、 $-OCH_2CONHCH_2Ph$ 、 $-OCH_2CONHCH_3$ 、フェニルC1-6アルキル基、

[化15]



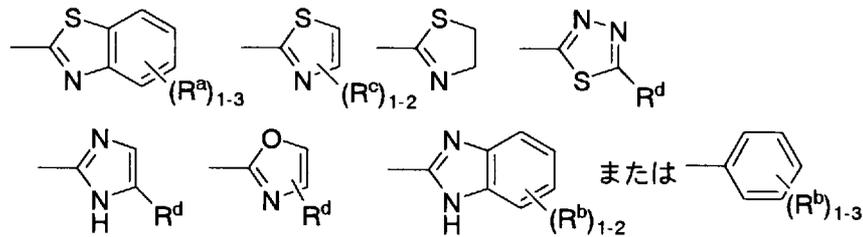
を表し、R<sup>h</sup>は水素原子またはアミノ基を表し、R<sup>i</sup>は水素原子またはC1-6アルキル基を表し、R<sup>j</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはトリフルオロメチル基を表す。]

[0035] 好ましくは、下記式 (Iaa) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供され、



式中、A<sup>a</sup>は、

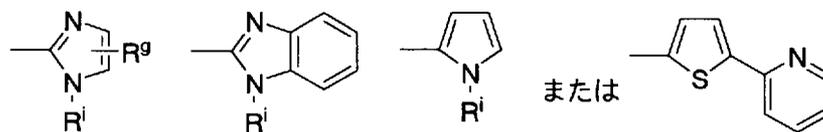
[化16]



を表し、

B<sup>a</sup>は、

[化17]



を表し、

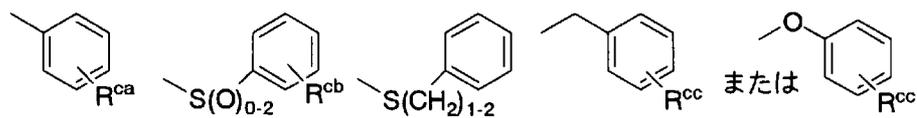
Yは水素原子またはメチル基を表し、

R<sup>a</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)$ 、または $-COOCH_2CH_2NH$ を表し、

R<sup>b</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)$ を表し、

R<sup>c</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化18]



を表し、

R<sup>ca</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ を表し、

R<sup>cb</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-CONHCH_2CH_2OH$ を表し、

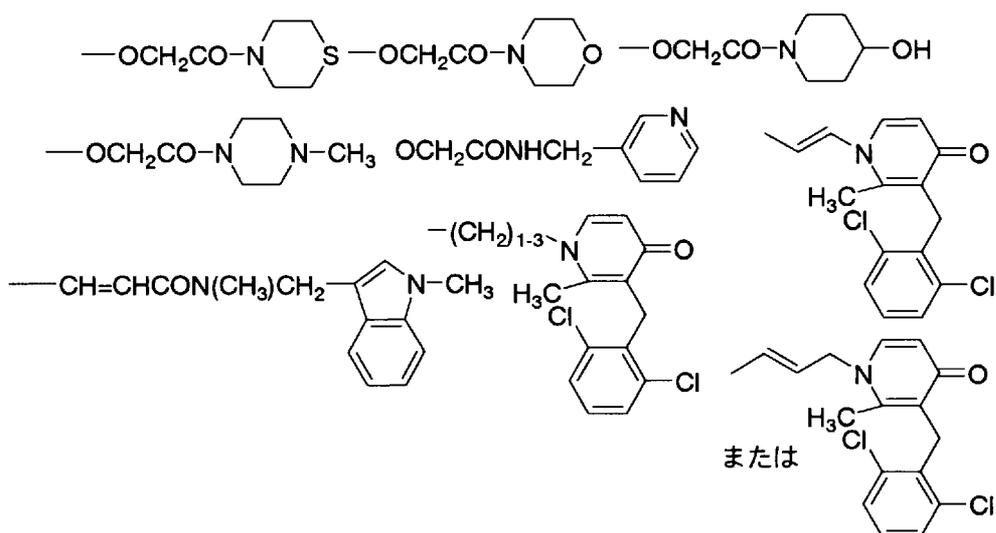
R<sup>cc</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、

$R^d$ は水素原子またはフェニル基、 $-\text{SO}_{(0-2)}$  フェニル基(フェニル基上に、一〜二個の $R^e$ 基を有していてもよい)を表し、

$R^e$ は水素原子、ハロゲン原子、またはフェニル基を表し、該フェニル基は、 $R^{ea}$ にて一〜三個置換されていてもよく、

$R^{ea}$ とは水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHPh}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_3$ 、

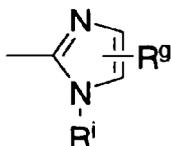
[化19]



を表し、 $R^i$ は水素原子またはC1-6アルキル基を表す。

[0036] さらに好ましくは、前記式(Iaa)で表される化合物の式中、 $B^a$ が、

[化20]



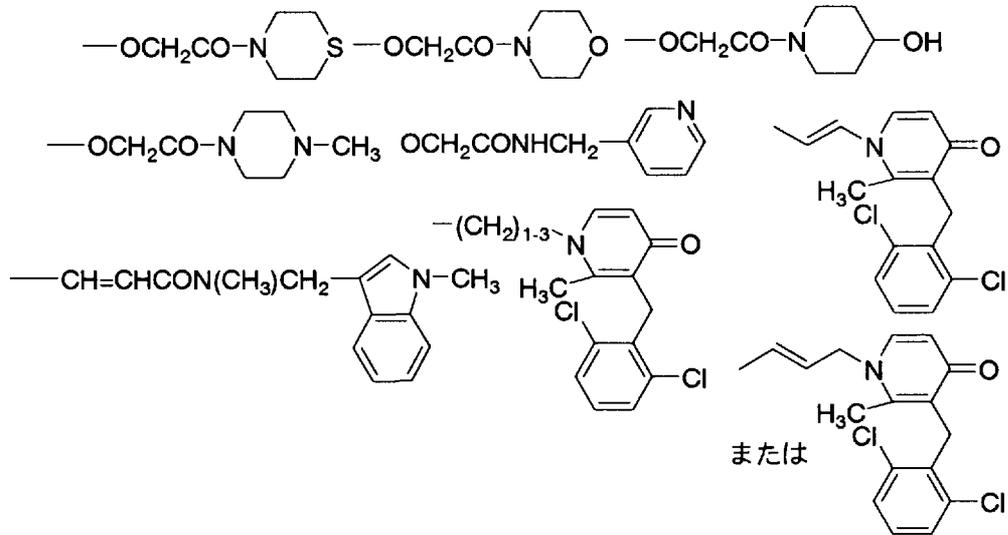
を表し、

$R^e$ はフェニル基を表し、該フェニル基は $R^{ea}$ にて一〜三個置換されていてもよく、

$R^{ea}$ とは水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシ

シカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-OCH_2CO_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CO_2NHPh$ 、 $-OCH_2CO_2NHCH_2Ph$ 、 $-OCH_2CONHCH_3$ 、

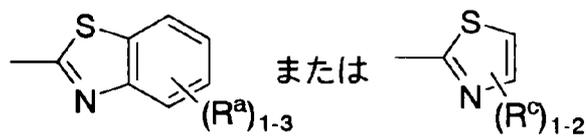
[化21]



を表す化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される。

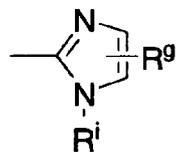
[0037] またさらに本発明の好ましい別の態様は、前記式 (Iaa) において、A<sup>a</sup>が、

[化22]



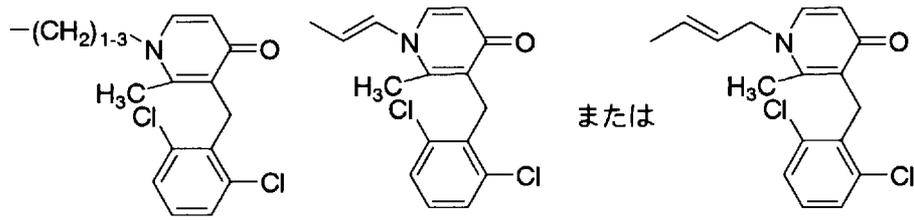
を表し、B<sup>a</sup>が、

[化23]



を表し、R<sup>g</sup>はフェニル基を表し、該フェニル基がR<sup>ga</sup>にて一個置換されており、R<sup>ga</sup>は、

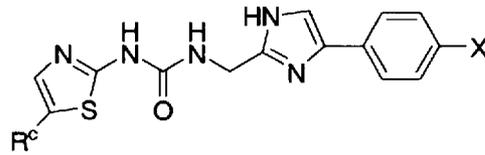
[化24]



を表す化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される。

[0038] さらに好ましい本発明の別の態様は下記式 (Ia b) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される:

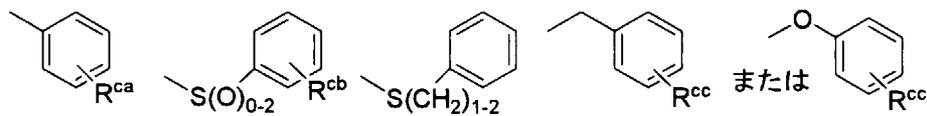
[化25]



(I a b)

[式中、Xはハロゲン原子を表し、R<sup>c</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化26]

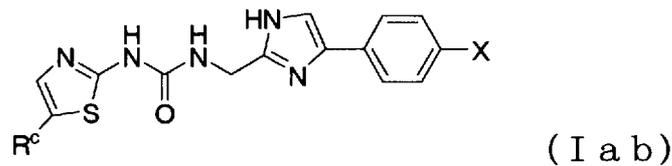


を表し、R<sup>ca</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  を表し、R<sup>cb</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  を表し、

R<sup>cc</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、これらは置換基を有していてもよい。]

[0039] 下記式(Iab)でさらに好ましくは、式中、Xはハロゲン原子を表し、R<sup>c</sup>はC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、またはC2-6アルキニルスルフィニル基を表し、これらは置換基を有していてもよい化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される。

[化27]



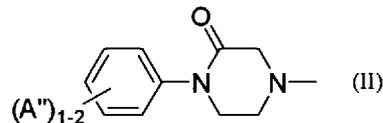
[0040] さらに本発明の別の態様としては、下記式(Ib)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される:

[化28]



[式中、A'は水素原子、C1-6アルキル基、または隣接する窒素原子、A<sup>b</sup>と共に下記式(II)を表し、

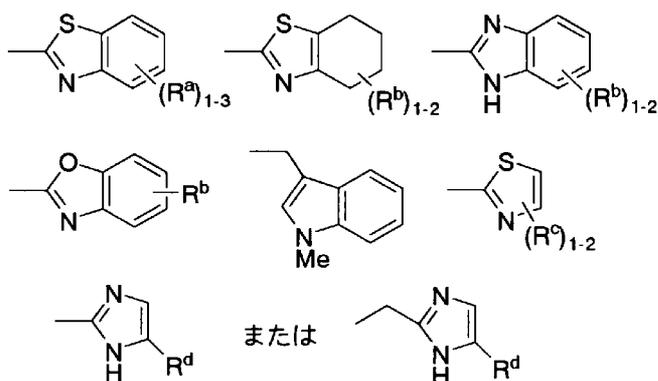
[化29]



A''は水素原子またはハロゲン原子を表し、

A<sup>b</sup>は、

[化30]



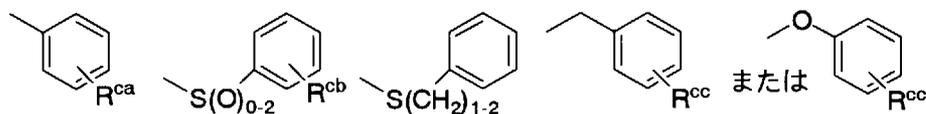
を表し、

$R^a$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N_3$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOC_2H_5$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、 $-COOCH_2CH_2NH_2$ 、または $-COOCH_2N_3$ を表し、

$R^b$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

$R^c$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化31]



を表し、

$R^{ca}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ を表し、

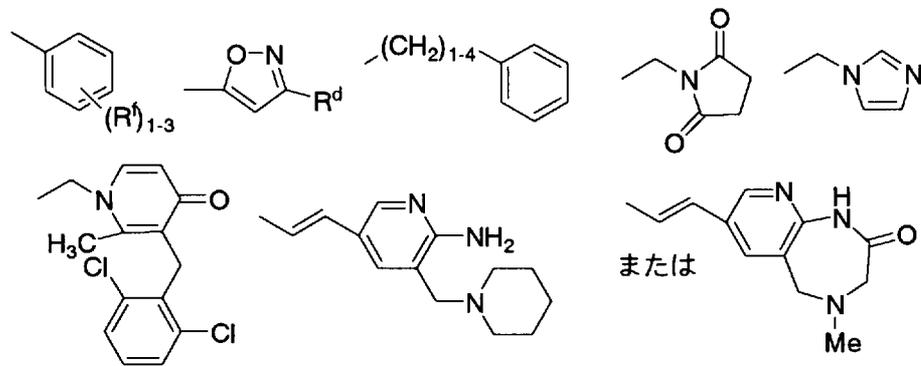
$R^{cb}$ は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-CONHCH_2CH_2OH$ を表し、

$R^{cc}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、

$R^d$ は水素原子またはフェニル基、 $-SO_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に、一〜二個の $R^e$ 基を有していてもよい)を表し、

$B^b$ はC1-6アルキルオキシカルボニルアミノメチル基、 $-CH_2-S-R^k$ 基、 $-CH_2-O-R^l$ 基、

[化32]

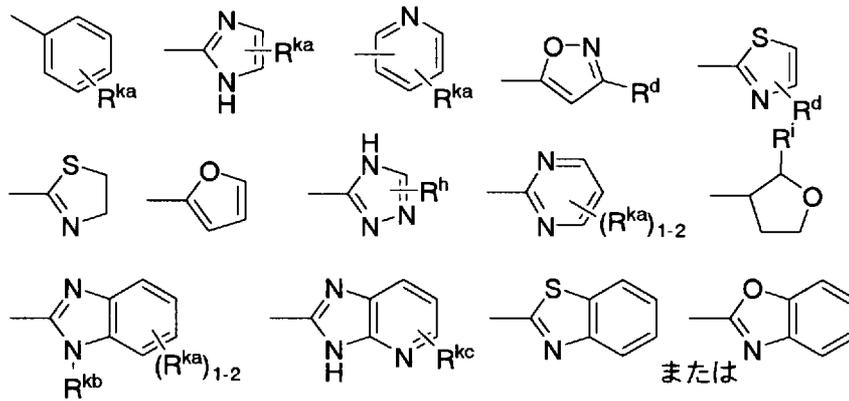


$R^f$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

$R^h$ は水素原子またはアミノ基を表し、

$R^k$ 基とは、

[化33]



を表し、

$R^{ka}$  基とは水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、 $-SO_3H$ 基、またはC1-6アルキルオキシカルボニル基を

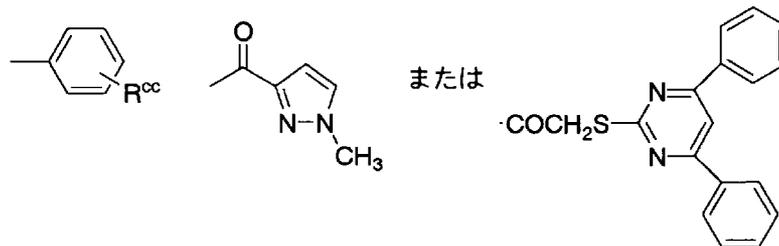
表し、

$R^{kb}$  基とは水素原子またはアセチル基を表し、

$R^{kc}$  基とは水素原子またはニトロ基を表し、

$R^l$  基とは、

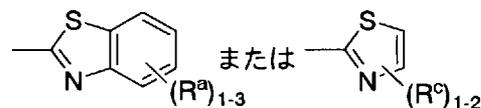
[化34]



を表す。]

[0041] 好ましくは、前記式(Ib)で表される化合物の式中、 $A'$  は水素原子を表し、 $A^b$  は、

[化35]



を表し、

$B^b$  は  $-CH_2-S-R^k$  基を表す化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供され

る。

[0042] もう一つの態様は下記式(Ic)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される:

[化36]



[式中、Z<sup>c</sup>は、

—NA'—CO—CH<sub>2</sub>O—N=C(B')—または

—O—CO—CH<sub>2</sub>O—N=C(B')—

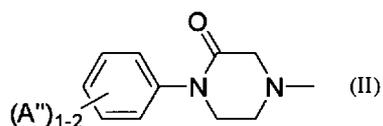
を表し、

A'は水素原子、C1-6アルキル基、または隣接する窒素原子、A<sup>c</sup>と共に下記式(I)を表し、

A''は水素原子またはハロゲン原子を表し、

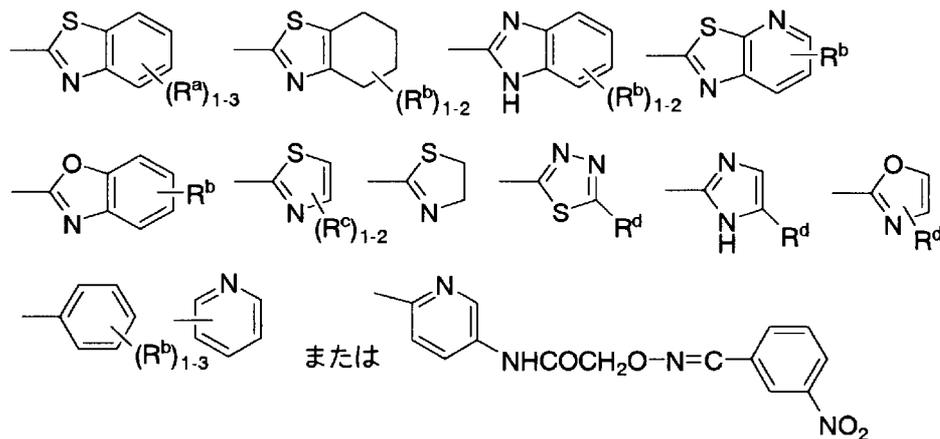
B'は水素原子、2-ピリジル基、または隣接する=C、およびB<sup>c</sup>と共にシクロヘキシルリデンを表し、

[化37]



A<sup>c</sup>は水素原子、C1-6アルキル基、

[化38]



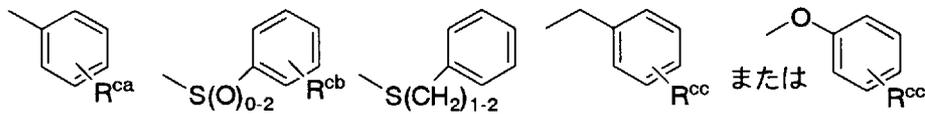
を表し、

$R^a$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2$   
 $CH_2N_3$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOC_3H_7$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOC_3H_7$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、または $-COOCH_2CH_2NH_2$ を表し、

$R^b$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

$R^c$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化39]



を表し、

$R^{ca}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ を表し、

$R^{cb}$ は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-CONHCH_2CH_2OH$ を表し、

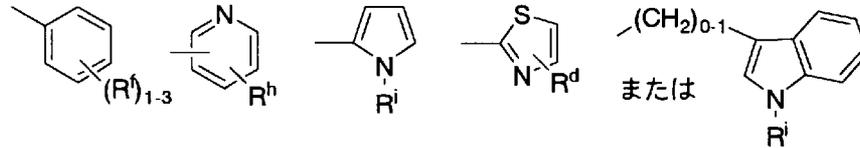
$R^{cc}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、

$R^d$ は水素原子またはフェニル基、 $-SO_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に、一〜二

個のR°基を有していてもよい)を表し、

B°はナフチル基、

[化40]



R<sup>f</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R<sup>h</sup>は水素原子またはアミノ基を表し、

R<sup>i</sup>は水素原子またはC1-6アルキル基を表す。

[0043] 好ましくは、前記式(Ic)で表される化合物の式中、

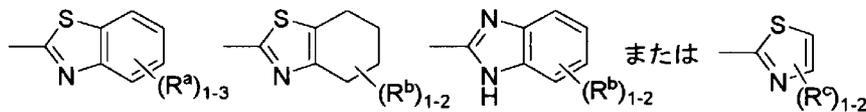
Z°は-NA'-CO-CH<sub>2</sub>O-N=C(B')-を表し、

A'は水素原子を表し、

B'は水素原子、2-ピリジル基、または隣接する=C、およびB°と共にシクロヘキシリデンを表し、

A°は、

[化41]



を表す化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が提供される。

[0044] また別の態様としては、前記記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬組成物であり、好ましくは前記記載の化合物またはその塩を有効成分とするFabK阻害剤、またはFabIおよびFabKを阻害することを特徴とする、前記記載の化合物またはその塩である。

[0045] 本発明の具体的な化合物は以下に示される。

ウレア誘導体

1, 3-ビス((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例1参照)

)

N-(2-(2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ウレイド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)エチル)アセトアミド(実施例23参照)

1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア(実施例24参照)

2-(4-(2-((3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸(実施例25参照)

1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-(4-((モルフォリノカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例26参照)

1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-(4-((フェニルカルバモイル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例27参照)

1-(5-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例28参照)

1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例29参照)

2-(4-(2-((3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩(実施例31参照)

1-(5-(ベンジルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例42参照)

1-(5-(フェネチルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例43参照)

1-(5-ブチルチアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例44参照)

1-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例49参照)

2-(4-(2-((3-(5-(モルフォリノメチル)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩(実施例54参照)

1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-プロピルウレア(実施例55参照)

1-メチル-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例65参照)

1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(3-(フェニルチオ)プロピル)ウレア(実施例71参照)

1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例73参照)

1-((4-(3-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例77参照)

1-((4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例78参照)

2-(3-(2-((3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩(実施例80参照)

1-((4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例81参照)

1-((4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例82参照)

(E)-1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例84参照)

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロピル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例85参照)

(E)-1-((4-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロパ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(メチルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例86参照)

1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-メチルチオチアゾール-2-イル)ウレア(実施例87参照)

(E)-1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例88参照)

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例89参照)

1-((4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例91参照)

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例92参照)

(E)-3-(4-(2-((3-(5-ブロモチアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)アクリルアミド(実施例93参照)

1-((4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イル)チオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例97参照)

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例99参照)

1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-((3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウ

レア(実施例100参照)

1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例104参照)

1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ウレア(実施例105参照)

1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア(実施例106参照)

1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(メチルスルフォニル)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例107参照)

1-(5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-3-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例108参照)

1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア(実施例232参照)

N-(2,3ジクロロフェニル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシアミド(実施例302参照)

[0046] オキシム誘導体

N-(6-メトキシカルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例399参照)

N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例401参照)

N-(6-tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例406参照)

N-(6-tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)

–2–(3–ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例407参照)

N–(4–メトキシベンゾ[d]チアゾール–2–イル)–2–(3–ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例669参照)

N–(6–ニトロベンゾ[d]チアゾール–2–イル)–2–(3–ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例670参照)

N–(6–エトキシベンゾ[d]チアゾール–2–イル)–2–(3–ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド(実施例671参照)

[0047] アミド誘導体

2–(1H–イミダゾール–2–イルチオ)–N–(6–tert–ブチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール–2–イル)アセトアミド(実施例695参照)

2–(4–エトキシカルボニル–1H–イミダゾール–2–イルチオ)–N–(6–メトキシカルボニルベンゾ[d]チアゾール–2–イル)アセトアミド(実施例703参照)

2–(5–アミノ–1H–ベンゾイミダゾール–2–イルチオ)–N–(6–tert–ブチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール–2–イル)アセトアミド(実施例705参照)

2–(1H–イミダゾール–2–イルチオ)–N–(6–n–プロピル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール–2–イル)アセトアミド(実施例722参照)

2–(6–アミノ–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イルチオ)–N–2–(6–メトキシカルボニルベンゾ[d]チアゾール–2–イル)アセトアミド(実施例728参照)

N–(ベンゾ[d]チアゾール–2–イル)–3–フェニルイソキサゾール–5–カルボキサミド(実施例734参照)

1–((4–(4–ブロモフェニル)–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–3–(5–エチニルチアゾール–2–イル)ウレア(実施例775参照)

1–((4–(4–ブロモフェニル)–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–3–(5–(ペント–4–エニルチオ)チアゾール–2–イル)ウレア(実施例776参照)

1–((4–(4–ブロモフェニル)–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–3–(5–イソプロピルチオ)チアゾール–2–イル)ウレア(実施例777参照)

1–((4–(4–ブロモフェニル)–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–3–(5

- (ペント-4-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例778参照)  
 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-  
 - (ブト-3-エニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例779参照)  
 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-  
 - (ブト-3-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例780参照)  
 (E)-1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-  
 - (5-(ペント-2-エニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例781参照)  
 (E)-1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-  
 - (5-(ペント-2-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア(実施例782  
 参照)

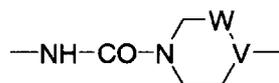
[0048] 式(I)の化合物の製造

以下に、本発明による化合物の製造法について述べる。本発明による化合物は、  
 例えば以下の反応式で示される方法、またはこれに準じた方法などにより得られる。  
 本発明による化合物は、下記製造法に限定されるものではなく、また塩や試薬などは  
 便宜上例示したものであって、それに限定されるものではない。

[0049] 下記反応式中の各記号は前記と同義を示す。PGは保護基を表し、製造工程中に  
 保護基の脱着は必要に応じて行う。保護基としてはProtective groups in organic syn-  
 thesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991)記載の保護基および前記記載の方  
 法に準じて利用する。また必要に応じて側鎖、側鎖上の置換基を置換してもよく、そ  
 の方法は公知の方法、実験化学講座(日本化学会編、丸善)などを適用できる。

[0050] 1)ウレア型誘導体合成(Z = -NH-CO-NY-CH<sub>2</sub>-または

[化42]

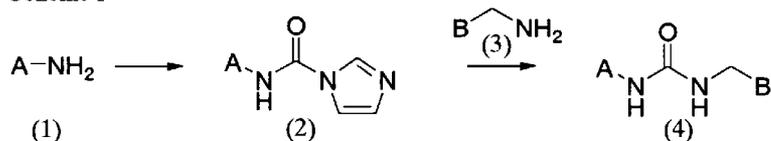


を表す化合物群)

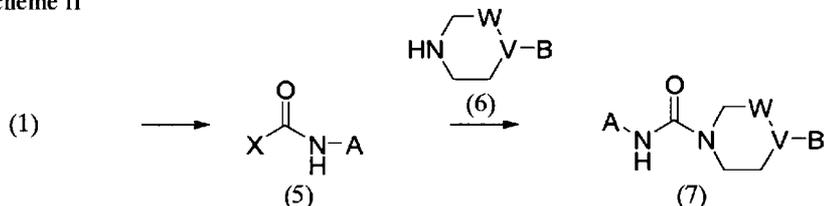
ウレア型誘導体の製造は、一般的にはScheme IまたはII、もしくはイソシアナート経  
 由の方法に準じて製造することが出来る。

[化43]

Scheme I



Scheme II



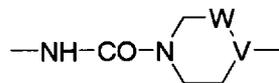
市販品として入手可能、もしくは以下に記載の方法: J. Med. Chem. (1999), 42, 28 29, J. Med. Chem. (1999), 42, 2887, J. Med. Chem. (2001), 44, 749, Chem. Pharm. Bull. (1962), 10, 376, J. Org. Chem. (1984), 49, 569, J. Org. Chem. (2000), 65, 11 02, J. Org. Chem. (2004), 69, 2381, Biorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8, 3153, Biorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 957、特表平10-504542号、特表2001-517667号、EP518,731、およびEP611,766)により合成した式(1)の化合物を、適当な溶媒下(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどである。) CDI(1, 1'-カルボニルジイミダゾール)と反応させ式(2)で示される活性化された化合物へと変換する。反応温度は-20~100°Cが好ましく、さらに好ましくは20~50°Cである。反応時間は0.5~7時間が好ましい。さらに好ましくは0.5~24時間である。

[0051] 得られた式(2)の化合物は、そのまま、もしくは、精製した後、必要に応じて適当な塩基存在下(有機塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン等、無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。) 適当

な溶媒中(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい)反応させることにより式(4)を得ることができる。反応温度は0~150°Cが好ましく、さらに好ましくは20~50°Cであり、反応時間は0.5~24時間が好ましく、さらに好ましくは0.5~18時間である。

[0052] Zが以下の化合物の場合には、前記Scheme IIに準じて製造することが出来る。

[化44]



式(1)の化合物をホスゲンや、トリホスゲン(炭酸ビストリクロロメチル)などハロゲン化剤と反応させたのち、得られた式(5)と式(6)を反応させることにより式(7)の化合物を得ることが出来る。

[0053] 式(1)から(5)への工程において、反応溶媒はハロゲン化剤に対して不活性なものであればよく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、二硫化炭素、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、またはオクタン等を挙げられ、好ましくは、ジクロロメタンなどである。反応温度は0~100°Cが好ましく、さらに好ましくは0~30°Cであり、反応時間は0.5~24時間が好ましく、さらに好ましくは0.5~十三時間である。

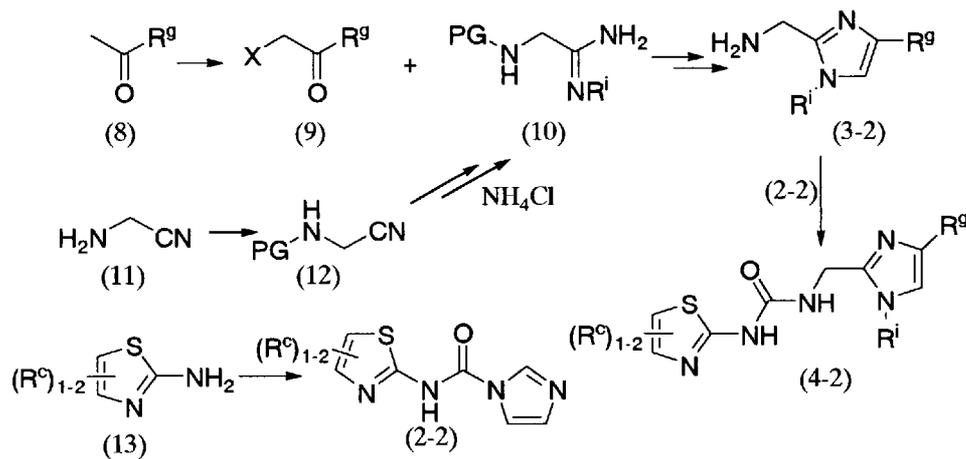
[0054] 式(5)と(6)とを反応させる工程は、適当な塩基存在下(有機塩基としてはジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ルチジン等、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。)、反応溶媒はハロゲン化剤に対して不活性なものであればよく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、二硫

化炭素、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、またはオクタン等を挙げられ、好ましくは、ジクロロメタンなどである。反応温度は0~100°Cが好ましく、さらに好ましくは0~30°Cであり、反応時間は0.5~24時間が好ましく、さらに好ましくは0.5~6時間である。

[0055] A=チアゾールタイプ B=イミダゾールタイプの式(4)の製造法は以下の通りである。

[化45]

Scheme III A=チアゾールタイプ B=イミダゾールタイプの例



市販品として入手可能、もしくはJ. Macromol. Sci. Chem., (1977), A11, (3), 507記載の方法により得ることができる式(8)で示されるアセトフェノン類を、適当なハロゲン化剤(例えば、J. Am. Chem. Soc., (1964), 29, 3459、J. Het. Chem., (1988), 25, 337、J. Am. Chem. Soc., (1980), 102, 2838、Biorg. Med. Chem. Lett., (1996), 6(3), 253、J. Med. Chem., (1988), 31(10), 1910、J. Am. Chem. Soc., (1999), 121, 248、J. Macromol. Sci. Chem., (1977), A11, (3), 507、およびSynthesis, (1985), 406)を用い、適当な溶媒下(例えばアセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒、好ましくは酢酸エチルまたはジクロロメタンなどが挙げられる。)反応させることにより、式(9)で示される $\alpha$ -ハロゲン化ケトンに変換する。反応温度は-10~1

00°Cが好ましく、さらに好ましくは0~30°Cである。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは1~6時間である。

[0056] また、市販品として入手可能なアミノアセトニトリル(11)を酸塩である場合には適当な塩基(例えば有機塩基としてはジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン等、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等、好ましくは炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。)を用いて中和した後、アミノ基に保護基(PG基)を導入し(Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991)を参照)、式(12)で示される化合物に変換する。式(12)で示される化合物のニトリルを適当な塩基、(例えば有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン、またはナトリウムメキシドなどが挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等、好ましくはナトリウムメキシドなどが挙げられる。)を用いてイミデートまで導き、アンモニウム塩(例えば、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、または酢酸アンモニウムなどが挙げられ、好ましくは塩化アンモニウムまたは臭化アンモニウムなどが挙げられる)と作用させ式(10)で示されるアミジン類に変換させる。反応温度は-10~100°Cが好ましく、さらに好ましくは0~30°Cである。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは0.5~4時間である。

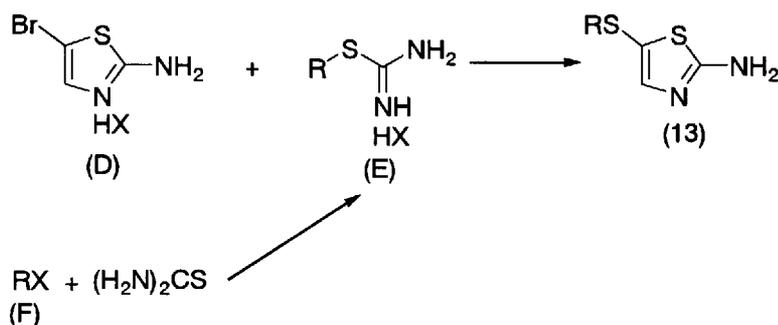
[0057] 得られたアミジン(10)と、式(9)とを適当な塩基(例えば有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カルシウムなどが挙げられる。)存在下、反応させることで2-アミノメチルイミダゾール化合物を得ることができる。反応温度は0~100°Cが好ましく、さらに好ましくは20~70°Cである。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは1~3時間である。そして保護基を除去した後、必要に応じて

酸塩(無機酸としては塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等、有機酸としては酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、またはカンファースルホン酸等)とし式(3-2)の化合物を得る。

[0058] また、式(13)で示される2-アミノチアゾール化合物は、市販品としても入手可能であるが、以下に列挙する文献記載の方法: J. Med. Chem. (1999), 42, 2829, J. Med. Chem. (1999), 42, 2887, J. Med. Chem. (2001), 44, 749, Chem. Pharm. Bull. (1962), 10, 376, J. Org. Chem. (1984), 49, 569, J. Org. Chem. (2000), 65, 1102, J. Org. Chem. (2004), 69, 2381, Biorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8, 3153, Biorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 957、特表平10-504542号、特表2001-517667号、EP 518,731、およびEP611,766)、または、下記記載の特表2003-525872号に記載の方法により得ることができる。

[化46]

Scheme IV



市販品として入手可能なハロゲン化アルキル(F)とチオ尿素を適当な溶媒下(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒、好ましくはエタノール中)反応させ、式(E)で示されるS-アルキルチオウレアのハロゲン化水素塩を得る。反応温度は-10~100℃が好ましく、さらに好ましくは50~80℃である。反応時間は0.5~24時間が好ましく、さらに好ましくは0.5~1時間である。次に、

市販品として入手可能な2-アミノ-5-ブロモチアゾールのハロゲン化水素塩(D)および(E)に適当な塩基(有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ールチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等、好ましくは水酸化ナトリウムなどが挙げられる。)を加え、第四級アンモニウム塩(例えば、テトラブチルアンモニウムフルオライド、ベンジルジメチルフェニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルフェニルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、フェニルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルフェニルアンモニウムヨージド、ベンジルトリブチルアンモニウムヨージド、フェニルトリエチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラエチルアンモニウムヨージド、ベンジルジメチルフェニルアンモニウムハイドロオキシド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロオキシド、フェニルトリエチルアンモニウムハイドロオキシド、テトラブチルアンモニウムハイドロオキシド、テトラエチルアンモニウムハイドロオキシド、テトラブチルアンモニウムアジド、テトラブチルアンモニウムボロヒドリド、テトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェート、テトラブチルアンモニウムパークロレート、テトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレート、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、テトラブチルアンモニウムトリヨージドなどが挙げられ、好ましくはテトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェートなどが挙げられる。)存在下、水と適当な溶媒(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒、好ましくはトルエン)との任意の混合比(好ましくは1対1)で作用させ、式(13)で示されるチアゾール類に変換させる。反応温度は-10~100°Cが好ましく

、さらに好ましくは25～50℃である。反応時間は0.5～48時間が好ましく、さらに好ましくは24～30時間である。

[0059] 式(13)で示される2-アミノチアゾール化合物を適当な溶媒中(例えばアセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランなどが挙げられる。)、CDI(1,1'-カルボニルジイミダゾール)と反応させることにより式(2-2)で示される化合物へと変換した後、式(3-2)と反応させる。反応温度は0～100℃が好ましく、さらに好ましくは10～40℃である。反応時間は0.5～24時間が好ましい。さらに好ましくは1～12時間である。

[0060] 式(2-2)と(3-2)との反応は適当な塩基存在下(例えば有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2,2,2]ウンデセン、または2,6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどである。)、適当な溶媒中(例えばアセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランなどが挙げられる。)反応させることにより式(4-2)で示される化合物を得た。反応温度は0～100℃が好ましく、さらに好ましくは10～40℃である。反応時間は0.5～24時間が好ましい。さらに好ましくは1～12時間である。

[0061] また前記の方法以外にもトリホスゲンなど式(1)または(3)をイソシアネート化合物とし、式(1)のイソシアネート体の場合には式(3)を、式(3)のイソシアネート体の場合には式(1)を反応させることにより、式(4)を得ることが出来る。

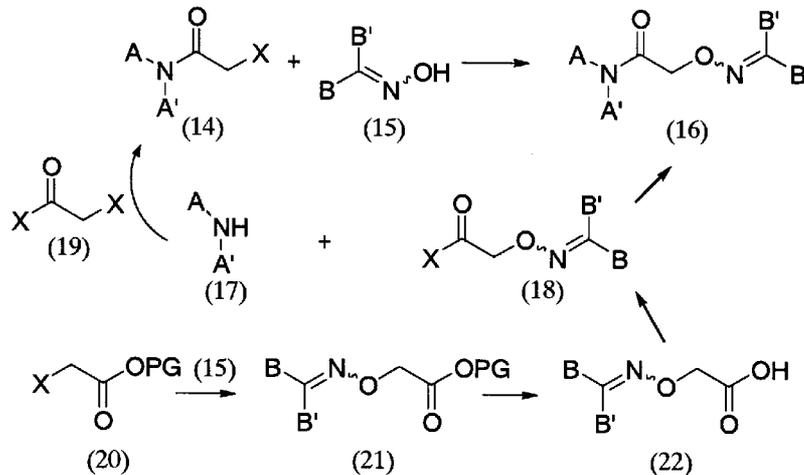
[0062] Scheme Iで得られた式(4)、Scheme IIで得られた式(7)、およびScheme IIIで得られた式(4-2)で示される化合物は、必要に応じて、側鎖の変換を行ってもよく、また反

応の順番も必要に応じて前後することも可能である。

[0063] 2) オキシム型誘導体 ( $Z = -NA' - CO - CH_2O - N=C(B')$  - または  $-O - CO - CH_2O - N=C(B')$  - を表す化合物群)

[化47]

Scheme V



[0064] 式(16)に相当する本発明の化合物の製造は、Eur.J. Med. Chem. , (2003),38,10 25、J. Med. Chem. ,(1999),42,3458、Chem. Pharm. Bull. (2001),49記載の方法により製造することが出来る。

[0065] 式(17)は、市販品として入手可能か、もしくはJ. Med. Chem. (1999),42,2829、J. Med. Chem. (1999),42,2887、J. Med. Chem. (2001),44,749、Chem. Pharm. Bull. (1962),10,376、J. Org. Chem. (1984),49,569、J. Org. Chem. (2000),65,1102、J. Org. Chem. (2004),69,2381、Biorg. Med. Chem. Lett. (1998),8,3153、Biorg. Med. Chem. Lett. (1999),9,957、特表平10-504542号、特表2001-517667号、E P518,731、およびEP611,766記載の方法により得る。

[0066] 式(17)で示されるアミン類をScheme Vに示すように、ハロゲン化アセチルハライド(例えばクロロアセチルクロリドなどが挙げられる)と適当な溶媒中(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒、好ましくはベンゼンなど

が挙げられる)、反応させることにより式(14)で示される $\alpha$ -ハロゲン化アセトアミドを得る。反応温度は $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $40\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは0.5~2時間である。

[0067] 市販品として入手可能、もしくはSynthesis(1996),8,991、J. Org. Chem. (1980),45,3917、J. Med. Chem. (1990),33,313記載の方法により得た式(15)で示されるオキシム化合物を式(14)と適当な塩基存在下(有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムなどである)、適当な溶媒中(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる)、反応させることにより、式(16)を得る。反応温度は $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは0.5~3時間である。

[0068] また、式(15)で示されるオキシム化合物を、式(20)で示される $\alpha$ -ハロゲノ酢酸エステルと、適当な塩基存在下(有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムなどが挙げられる。)、適当な溶媒中(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる)、反応させ、必要に応じ脱エステル、または脱保護

を行い、式(22)で示されるカルボン酸化合物へと変換する。反応温度は $-10\sim 10$   $^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $0\sim 30$   $^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは0.5~3時間である。また、式(22)は、Tetrahedron(2001),57,1551またはTetrahedron(1999),55,13159記載の方法により製造することが出来る。

[0069] 得られた式(22)で示される化合物を、適当なハロゲン化剤、例えば塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、塩化オギザリル、もしくはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、N-ヒドロキシスクシンイミド、もしくはHOBT(1-Hydroxybenzotriazole hydrate)、WSC(Water soluble carbodiimide hydrochloride, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride)などのペプチド合成用縮合剤存在下、適当な溶媒(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒)、好ましくはジクロロメタン中、反応させることにより、式(18)で示される化合物へと変換する。反応温度は $-10\sim 100$   $^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $10\sim 50$   $^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.5~24時間が好ましい。さらに好ましくは1~6時間である。

[0070] 得られた式(18)で示される化合物と、式(17)で示されるアミンとを、適当な塩基存在下(有機塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスシクロ[2, 2, 2]ウンデセン、または2, 6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなどである)、適当な溶媒下(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくはベンゼンなどが挙げられる。)、反応させることにより式(16)で示される化合物を得る。反応温度は

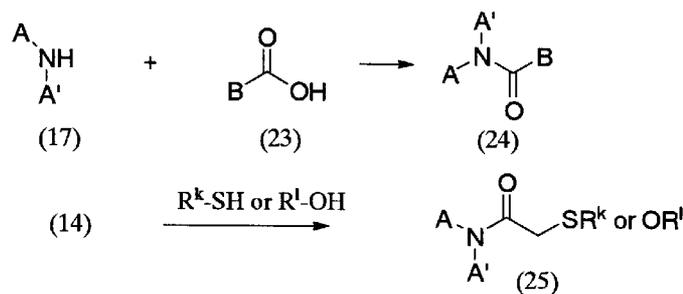
−10～100℃が好ましく、さらに好ましくは10～50℃である。反応時間は0.5～24時間が好ましい。さらに好ましくは1～6時間である。

[0071] また、式(22)化合物は、前記ペプチド合成用縮合剤を用いて、式(17)と反応させることにより得られる式(16)からも得ることが出来る。

[0072] 3) アミド型誘導体(Z=−NA′−CO−を表す化合物群)

[化48]

Scheme VI



[0073] 式(24)または式(25)に相当する本発明の化合物の製造は、Eur. J. Med. Chem., (1981), 4, 383、Indian J. Pharm. Sci., (1980), 42, 133、Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (2001), 10, 231、またはJ. Indian Chem. Soc., (1981) LVIII, 687記載の方法により製造することが出来る。

[0074] 一般的には、当業者において通常使用される前記ペプチド合成用縮合剤を用いて式(17)と式(23)とをペプチド結合させることにより、式(24)を得ている。

[0075] 市販品として入手可能な式(23)を、適当な溶媒下(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2、-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランまたはN, N-ジメチルホルムアミドなどである)、前記ペプチド合成用縮合剤とともに式(17)で示される化合物と反応させることにより、式(24)を得る。反応温度は−10～100℃が好ましく、さらに好ましくは10～50℃である。反応時間は0.5～24時間が好ましい。さらに好ましくは1～6時間である。

[0076] また、前記式(14)で示される化合物を、適当な塩基存在下(有機塩基としてはトリ

エチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン等が挙げられ、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくはナトリウムメキシドなどが挙げられる。)、市販品として入手可能、もしくはActa Chem. Scand, 20, 57, (1966), Sandstrom記載の方法により得た $R^k-SH$ または $R^l-OH$ で示されるチオール類、またはアルコール類と、適当な溶媒中(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキササン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、ヘキサメチルリン酸トリアミド等、またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。)、反応させることにより式(25)で示される化合物を得ることができる。

[0077] 化合物の用途/医薬組成物

塩とは医薬的に許容される塩であることが好ましく、本発明による化合物は、その塩として提供されてよい。例えばアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、有機塩基等が挙げられ、好ましくは、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アンモニウム、エタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等が挙げられる。また、酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩等が挙げられる。

[0078] また、本発明による化合物(I)または(II)～(V)は水和物または非水和物であって

もよい。これらの化合物またはその塩は、分子内に不斉炭素、幾何異性を有することもある。それら各々、またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0079] さらに、本発明による化合物およびそれらの塩は、「溶媒和物」とされてもよく、溶媒和物の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、またはクロロホルム等が挙げられる。

[0080] 本発明により提供される医薬は、一般式(I)で表される化合物および生理学的に許容されるその塩、ならびにそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含有することを特徴としている。本発明の医薬は経口的または非経口的に投与することができる。非経口投与としては鼻腔内、点眼、点耳、経皮、気道内、直腸内、泌尿器内、皮下、筋肉内、および静脈内等の投与経路を挙げることができる。本発明の医薬としては、有効成分である前記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、一または二以上の製剤用添加物(担体)を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、チュアブル剤、または懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、膺座剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、または貼付剤等を挙げることができる。注射剤や点滴剤等の液体製剤を例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水または他の適当な媒体(例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、または緩衝液等が挙げられる。)に溶解または懸濁させて用いてもよい。

[0081] 製剤用添加物は医薬組成物の形態に応じて適宜選択可能であり、その種類は特に限定されないが、例えば、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、光沢化剤、コーティング剤、着香剤・香料、湿潤剤、湿潤調節剤、充填剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、pH調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、噴射剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤、または流動化剤等を挙げることができ、これらを二種以上組み合わせて用いてもよい。これらの製剤

用添加物の具体例は、例えば、医薬品添加物事典(日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社発行)に説明されているので、当業者は医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択し、当業界で汎用の方法に従って所望の形態の医薬組成物を製造することができる。一般的には、前記の医薬組成物は有効成分である前記の物質を1.0~100%(W/W)、好ましくは1.0~60%(W/W)となるように調製することができる。

[0082] より具体的には、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタルワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、またはヒドロキシプロピルシクロデキストリン等の製剤用添加物を用いることができるが、これらに限定されることはない。

[0083] 本明細書記載の化合物はFabKまたはFabI/FabKの阻害剤であり、細菌性感染症の治療に有用である。例えば、これらの化合物は上気道感染症(例えば、中耳炎、細菌性気管炎、急性咽頭蓋炎、または甲状腺炎が挙げられる。)、下気道感染症(例えば、蓄膿症または肺膿瘍が挙げられる。)、心臓感染症(例えば、感染症心内膜炎が挙げられる。)、胃腸感染症(例えば、分泌性下痢、脾臓膿瘍、または腹膜後膿瘍が挙げられる。)、CNS感染症(例えば、大脳膿瘍が挙げられる。)、眼感染症(例えば、結膜炎、角膜炎、眼内炎、前中隔、眼瞼炎および眼窩蜂巣炎、または涙嚢炎が挙げられる。)、腎および尿管感染症(例えば、副睾丸炎、腎内および腎周囲膿瘍、またはトキシックショック症候群が挙げられる。)、皮膚感染症(例えば、膿痂疹、毛囊炎、皮膚膿瘍、蜂巣炎、創傷感染、または細菌性筋炎が挙げられる。)、ならびに骨および関節感染症(例えば、敗血症性関節炎または骨髄炎が挙げられる。)などの細菌性感染症の治療に有用である。また本発明の化合物は抗真菌剤としても有用であり、該化合物は既知の抗生物質と組み合わせて用いることも出来る。

[0084] 本発明の医薬の投与量および投与回数は特に限定されないが、治療または予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、または症状等の種々の条件に応じて、適宜の投与量および投与回数を決定することができる。経口投与の場合には、成人一日当たり有効成分量として0.1～1000mg/kgとなるように、一日当たり一回または数回投与することができ、非経口投与の場合は、0.001～500mg/kgを一日あたり一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

### 実施例

[0085] 以下、本発明による化合物を実施例により説明する。ただし、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

#### [0086] ウレア誘導体

[実施例1] 1, 3-ビス((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

2-アミノメチルベンゾイミダゾール塩酸塩30mg(0.14mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド0.9mLに溶解し、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン46  $\mu$ L(0.27mmol)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール22mg(0.14mmol)を加え、室温にて三十分間攪拌した。続いて、2-アミノ-6-メトキシカルボニルベンゾチアゾール28mg(0.14mmol)を加え、室温にて三十分間、60°Cにて一時間攪拌した。反応系を減圧濃縮後、クロロホルム/メタノール/ヘキサン/酢酸エチルを加え析出した固体をろ過した。ろ液を放置、ろ取して、標記化合物(3mg, 6.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.51-7.49(4H, m), 7.16-7.13(4H, m), 6.88-6.84(2H, m), 4.48(4H, d, J=4.8 Hz)、MS(FAB $^+$ ): 321(M $^+$ +1)

[0087] 実施例2～22の化合物は後記する実施例29と同様の方法で製造した。

[0088] [実施例23] N-(2-(2-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ウレイド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)エチル)アセトアミド

実施例22で得た化合物20mg(0.049mmol)をテトラヒドロフラン/水に溶解し、トリフェニルホスフィン14mg(0.054mmol)を加え、60°Cにて3.5時間攪拌した。反応系にピリジン5.9  $\mu$ L(0.074mmol)、無水酢酸5.1  $\mu$ L(0.054mmol)を加えて、室温にてさらに二時間攪拌した。混合溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、

硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、標記化合物を得た(6mg、29%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.57(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29–7.24(4H, m), 7.00(1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.7$  Hz), 4.71(2H, s), 4.08(2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.62(2H, t,  $J=5.3$  Hz), 2.00(3H, s)、MS(ESI<sup>+</sup>):425(M<sup>+</sup>+1)

[0089] [実施例24] 1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア

N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド64mg(0.20mmol)をテトラヒドロフラン2mLに溶解し、(4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩77mg(0.22mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン75 $\mu$ L(0.44mmol)を加え、室温で終夜、続いて40°Cで三時間攪拌した。混合溶液をろ取し、標記化合物を得た(40mg、38%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  8.54(1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.88–7.80(2H, m), 7.70–7.63(2H, br), 7.45–7.33(2H, m), 6.91(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 4.77(2H, s), 4.45(2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.16(2H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.22(3H, s), 1.21(3H, t,  $J=7.1$  Hz)、MS(ESI<sup>+</sup>):530(M<sup>+</sup>+1)

[0090] [実施例25] 2-(4-(2-((3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸

1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア11mg(0.020mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液200 $\mu$ L(0.20mmol)を加え、室温で二時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮後、塩酸/酢酸エチル、水で洗い、標記化合物を得た(6.7mg、67%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  8.54(1H, s), 7.89–7.79(2H, m), 7.66–7

. 55(3H, m), 7. 34(1H, brs), 6. 88(2H, d, J=8. 0 Hz), 4. 59(2H, brs),  
4. 44(2H, d, J=5. 6 Hz), 3. 23(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):502(M<sup>+</sup>+1)

[0091] [実施例26] 1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(4-(4-((モルフォリノカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

2-(4-(2-((3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸50mg(0. 10mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物23mg(0. 15mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩29mg(0. 15mmol)、モルフォリン13 $\mu$ L(0. 15mmol)を加え、室温で三時間攪拌した。混合溶液に半飽和重曹水、酢酸エチルを加え、フェーズセパレーターにより有機層を分取した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、標記化合物を得た(23mg, 39%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8. 43(1H, d, J=1. 7 Hz), 7. 91(1H, dd, J=6. 0 Hz, J=1. 7 Hz), 7. 78(1H, d, J=6. 0 Hz), 7. 61(2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 24(1H, s), 6. 97(2H, d, J=8. 8 Hz), 4. 57(2H, s), 3. 69-3. 62(10 H, m), 3. 15(3H, s)、MS(ESI<sup>+</sup>):571(M<sup>+</sup>+1)

[0092] [実施例27] 1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(4-(4-((フェニルカルバモイル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

2-(4-(2-((3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸50mg(0. 10mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物23mg(0. 15mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩29mg(0. 15mmol)、アニリン14 $\mu$ L(0. 15mmol)を加え、室温で三時間攪拌した。混合溶液に半飽和重曹水、酢酸エチルを加え、フェーズセパレーターにより有機層を分取した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、標記化合物を得た(33mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.43(1H, m), 7.92(1H, dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 7.79(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.33(2H, dd,  $J=7.6$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 7.26(1H, s), 7.13(1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.07(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.57(2H, s), 4.69(2H, s), 3.13(3H, s)、MS(ESI<sup>+</sup>):577(M<sup>+</sup>+1)

[0093] [実施例28] 1-(5-(4-メキシカルボニルフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(4-メキシカルボニルフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド300mg(0.83mmol)をテトラヒドロフラン9mLに溶解し、(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩210mg(0.86mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン311 $\mu$ L(1.8mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られる固体をクロロホルム/メタノール混合溶液で洗浄し、標記化合物を得た(281mg、73%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  7.88(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.76(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.69(1H, s), 7.55(1H, brs), 7.35-7.31(2H, m), 7.26(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19-7.11(2H, m), 4.40(2H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.82(3H, s)、MS(ESI<sup>+</sup>):466(M<sup>+</sup>+1)

[0094] [実施例29] 1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド200mg(0.66mmol)をテトラヒドロフラン6mLに溶解し、(4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩253mg(0.73mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン247 $\mu$ L(1.45mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(1

24mg、37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.41–8.39(1H, m), 7.72–7.63(4H, m), 7.42(1H, brs), 7.19–7.15(1H, m), 7.11(1H, brs), 7.03(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.90(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 4.77(2H, s), 4.39(2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.17(2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.22(3H, t,  $J=7.1$  Hz)、MS(ESI $^+$ ):511( $M^++1$ )

[0095] 実施例30の化合物は前記実施例25と同様の方法で製造した。

[0096] [実施例31] 2-(4-(2-((3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩  
1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア 41mg(0.080mmol)をエタノール1mLに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液80 $\mu$ L(0.40mmol)を加え、室温で二時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮後、HP-20にて精製し、標記化合物を得た(35mg、86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD):  $\delta$  8.36–8.33(1H, m), 7.67(1H, ddd,  $J=8.0$  Hz,  $J=7.8$  Hz,  $J=1.7$  Hz), 7.57–7.54(3H, m), 7.19–7.13(2H, m), 7.07(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.94(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.52(2H, s), 4.39(2H, s)、MS(ESI $^+$ ):483( $M^++1$ )

[0097] 実施例32～39の化合物は前記実施例26と同様の方法で製造した。

[0098] [実施例40] 4-(2-(3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレイド)チアゾール-5-イルチオ)ベンズアミド

実施例30で得た化合物22.5mg、28%アンモニア水5 $\mu$ Lを用い、前記実施例26と同様の方法で、標記化合物10mgを得た。

[0099] [実施例41] N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレイド)チアゾール-5-イルチオ)ベンズアミド

実施例30で得た化合物22.5mg、アミノエタノール5 $\mu$ Lを用い、前記実施例26と同様の方法で、標記化合物8.9mgを得た。

[0100] 以下の実施例42～44の化合物は、前記実施例24～29または前記実施例31と同

様の方法で製造した。

[0101] [実施例42]1-(5-(ベンジルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 7.55(2\text{H, brs}), 7.12-7.30(10\text{H, complex}), 4.48(2\text{H, brs}), 3.82(2\text{H, s}), \text{MS}(\text{ESI}^+): 422(\text{M}^+ + 1)$

[0102] [実施例43]1-(5-(フェネチルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 7.58(2\text{H, brs}), 7.10-7.32(10\text{H, complex}), 4.53(2\text{H, brs}), 2.86(4\text{H, m}), \text{MS}(\text{ESI}^+): 436(\text{M}^+ + 1)$

[0103] [実施例44]1-(5-ブチルチアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}): \delta 7.67(2\text{H, d, } J=7.8 \text{ Hz}), 7.35(2\text{H, t, } J=8.3 \text{ Hz}), 7.33(1\text{H, brs}), 7.22(1\text{H, t, } J=8.1 \text{ Hz}), 4.53(2\text{H, s}), 2.73(2\text{H, t, } J=7.6 \text{ Hz}), 1.61(2\text{H, m}), 1.39(2\text{H, m}), 0.94(3\text{H, m}), \text{MS}(\text{ESI}^+): 355(\text{M}^+)$

[0104] 実施例45~48の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0105] [実施例49]1-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド30mg(0.10mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、(4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩34mg(0.12mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン61 $\mu\text{L}$ (0.36mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.1)にて精製し、標記化合物を得た(5.5mg、13%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}): \delta 8.91(1\text{H, s}), 8.38-8.33(2\text{H, m}), 8.15(1\text{H, d, } J=8.0 \text{ Hz}), 7.67(1\text{H, dd, } J=7.6 \text{ Hz, } J=7.6 \text{ Hz}), 7.56-7.54(2\text{H, m}), 7.43(1\text{H, dd, } J=8.3 \text{ Hz, } J=5.0 \text{ Hz}), 7.14(1\text{H, dd, } J=8.0 \text{ Hz})$

, J=7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.55 (2H, s), MS (ESI<sup>+</sup>): 410 (M<sup>+</sup>+1)

[0106] 実施例50～51の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例52～53は実前記実施例25と同様の方法で製造した。

[0107] [実施例54] 2-(4-(2-((3-(5-(モルフォリノメチル)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩

1-((4-(4-((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(モルフォリノメチル)チアゾール-2-イル)ウレア 21mg (0.042mmol) をエタノール1mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液210 μL (0.21mmol) を加え、室温で三時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮後、HP-20にて精製し、標記化合物を得た (12mg, 59%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.74 (1H, br), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.79 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.36 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.32 (2H, s), 3.56 (6H, br), 2.35 (4H, br), MS (ESI<sup>+</sup>): 473 (M<sup>+</sup>+1)

[0108] [実施例55] 1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-プロピルウレア

(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩 9.3mg (0.038 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し、プロピルイソシアナート 2.4 μL (0.025mmol)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン 13 μL (0.075mmol) を加え、室温にて三時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC (クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た (8.6mg, quant. )。MS (EI<sup>+</sup>): 258 (M<sup>+</sup>)

[0109] 実施例56の化合物は後記する実施例302と同様の方法により、実施例57の化合物は前記実施例55と同様の方法により、実施例58～62の化合物は前記実施例29と同様の方法により、実施例63～64の化合物は後記する実施例302と同様の方法により製造した。

[0110] [実施例65] 1-メチル-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)

## ウレア

トリホスゲン9.8mg(0.033mmol)を塩化メチレンに溶解し、(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩24.6mg(0.10mmol)及びN,N'-ジイソプロピルエチルアミン58 $\mu$ L(0.35mmol)の塩化メチレン溶液を滴下し、室温にて五分間攪拌した。混合溶液に2Mメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液75 $\mu$ L(0.15mmol)を加え、室温にて四時間攪拌し、再度2Mメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液150 $\mu$ L(0.30mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製し、標記化合物を得た(7.0mg、30%)。MS(ESI<sup>+</sup>):231(M<sup>+</sup>+1)

[0111] 実施例66の化合物は前記実施例65と同様の方法により、実施例67化合物は前記実施例29と同様の方法により、実施例68化合物は前記実施例25と同様の方法により、実施例69~70化合物は前記実施例29と同様の方法により製造した。

[0112] [実施例71] 1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(3-(フェニルチオ)プロピル)ウレア

前記実施例66で得た化合物7.8mg(0.0284mmol)をテトラヒドロフランに溶解し、0°Cにて、トリブチルホスフィン21.2 $\mu$ L(0.0852mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル10.3 $\mu$ L(0.0568mmol)、ジフェニルジスルフィド9.3mg(0.0427mmol)を加え、室温にて三時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮して得られる残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=20/1 $\times$ 3回)にて精製し、標記化合物を得た(5.4mg、52%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.62(2H, d, J=7.6 Hz)、7.38-7.14(9H, m)、4.32(2H, s)、3.26(2H, t, J=6.6 Hz)、2.90(2H, t, J=7.1 Hz)、1.81-1.75(2H, m)、MS(EI<sup>+</sup>):366(M<sup>+</sup>)

[0113] 実施例72の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0114] [実施例73] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール

−1−カルボキシアミド30mg (0. 10mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、(4−(4−ブロモフェニル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチルアミン塩酸塩36mg (0. 11mmol)、N, N′−ジイソプロピルエチルアミン37 μ L (0. 22mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られる固体をクロロホルム/メタノール混合溶液で洗浄し、標記化合物を得た(17mg、34%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8. 38−8. 36(1H, m), 7. 58−7. 49(6H, m), 7. 23(1H, s), 7. 09(1H, ddd,  $J=8. 2$  Hz,  $J=7. 6$  Hz,  $J=0. 6$  Hz), 7. 01(1H, dd,  $J=8. 2$  Hz,  $J=0. 6$  Hz), 4. 47(2H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):487( $M^+ + 1$ )

[0115] 実施例74~75の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例76の化合物は実前記実施例25と同様の方法で製造した。

[0116] [実施例77]1−((4−(3−((エトキシカルボニル)メチルオキシ)フェニル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチル)−3−(5−(ピリジン−2−イルチオ)チアゾール−2−イル)ウレア

本実施例の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8. 33(1H, m), 7. 64(1H, m), 7. 54(1H, s), 7. 34(1H, s), 7. 24−7. 30(3H, complex), 7. 14(1H, m), 7. 06(1H, m), 6. 79(1H, m), 4. 71(2H, s), 4. 53(2H, s), 4. 24(2H, q,  $J=7. 1$  Hz), 1. 27(3H, t,  $J=7. 1$  Hz)、MS(FAB<sup>+</sup>):511( $M^+ + 1$ )

[0117] [実施例78]1−((4−(3−メトキシフェニル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチル)−3−(5−(ピリジン−2−イルチオ)チアゾール−2−イル)ウレア

本実施例の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8. 34(1H, m), 7. 65(1H, m), 7. 54(1H, s), 7. 33(1H, s), 7. 23−7. 27(3H, complex), 7. 14(1H, dd,  $J=7. 6$  Hz,  $J=1. 0$  Hz), 7. 07(1H, dt,  $J=7. 1$  Hz,  $J=0. 9$  Hz), 6. 79(1H, m), 4. 53(2H, s), 3. 82(3H, s)、MS(ESI<sup>+</sup>):439( $M^+ + 1$ )

[0118] 実施例79の化合物は後記する実施例302と同様の方法で製造した。

## [0119] [実施例80]

2-(3-(2-((3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸ナトリウム塩

前記実施例77で得た化合物10.6mgを用い、前記実施例25と同様の方法で標記化合物6.1mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.25(1H, m), 7.60(1H, m), 7.45(1H, s), 7.25(1H, s), 7.09-7.19(4H, complex), 6.98(1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.72(1H, m), 4.45(2H, s), 4.32(2H, s), MS(FAB<sup>+</sup>): 505( $\text{M}^+ + 1$ )

[0120] [実施例81] 1-((4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

1-((1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア18mg(0.27mmol)をテトラブチルアンモニウムフロリド/テトラヒドロフラン(1M溶液)0.53mL(0.53mmol)に溶解し、80°Cにて五時間攪拌した。混合溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(13mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.39-8.37(1H, m), 7.56-7.52(4H, m), 7.22(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.08-7.06(1H, m), 7.00(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 4.46(2H, s), 2.91(2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.56(2H, t,  $J=7.8$  Hz), MS(ESI<sup>+</sup>): 537( $\text{M}^+ + 1$ )

[0121] [実施例82] 1-((4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド15mg(0.050mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、(4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩18mg(0.055mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン19 $\mu\text{L}$ (0.11mmol)を加え、

室温で五時間攪拌した。混合溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、標記化合物を得た(11mg、45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.39–8.37(1H, m), 7.82(1H, brs), 7.58–7.52(3H, m), 7.39–7.37(1H, m), 7.27–7.23(2H, m), 7.08–7.06(1H, m), 7.00(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.46(2H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>): 487(M<sup>+</sup>+1)

[0122] 実施例83の化合物は後記する実施例84と同様の方法で製造した。

[0123] [実施例84](E)-1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド14mg(0.050mmol)に(4-(4-((1E)-2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.5mL+0.5mL)を加え、室温で一時間攪拌した。混合溶液にヘキサン/酢酸エチルを加え、ろ取り、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、標記化合物を得た(22mg、63%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  7.90(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.76(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.64–7.52(4H, m), 7.41–7.38(3H, m), 7.23(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.10(1H, br), 6.82(1H, d,  $J=13.6$  Hz), 6.10(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.39(1H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.16(2H, s), 2.23(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>): 669(M<sup>+</sup>+1)

[0124] [実施例85]1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロピル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド11.4mg(0.042mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、(4-(4-(

3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロピル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩27mg(0.046mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン29 $\mu$ L(0.168mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(20mg、71%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.90(1H, s), 7.69(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.59(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33-7.29(3H, m), 7.25(1H, s), 7.19-7.15(3H, m), 6.35(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.51(2H, s), 4.32(2H, s), 3.99(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.62(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.08(3H, s), 2.05-1.97(2H, m)、MS(FAB $^+$ ):685( $\text{M}^++1$ )

[0125] [実施例86](E)-1-((4-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(メチルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-メチルチオチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド10mg(0.042mmol)をテトラヒドロフラン、塩化メチレン、N,N'-ジメチルホルムアミドの混合溶液2mLに溶解し、(4-(4-((1E)-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩27mg(0.046mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン43 $\mu$ L(0.25mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(10mg、37%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.76(1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.63(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36-7.27(6H, m), 7.14(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 6.41(1H, d,  $J=7.4$  Hz), 6.33(1H, dt,  $J=16$  Hz,  $J=4.8$  Hz), 6.18(1H, d,  $J=16$  Hz), 4.80-4.78(2H, m), 4.52(2H, s), 4.37(2H, s), 2.38(3H, s), 2.20(

3H, s)、MS (ESI<sup>+</sup>):651 (M<sup>+</sup>+1)

[0126] [実施例87] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-メチルチオチアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-メチルチオチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド12mg(0.050mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩18mg(0.055mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン19μL(0.11mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(21mg、99%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71(2H, d, J=8.0 Hz), 7.61(1H, brs), 7.51(2H, d, J=8.0 Hz), 7.34(1H, s), 7.12(1H, brs), 4.39(2H, d, J=5.2 Hz), 2.37(3H, s)、MS (FAB<sup>+</sup>):424 (M<sup>+</sup>+1)

[0127] [実施例88](E)-1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド12mg(0.038mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、(4-(4-((1E)-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩25mg(0.042mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン26μL(0.15mmol)を加え、室温で二時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(21mg、76%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.35-8.33(1H, m), 7.77(1H, d, J=7.6 Hz), 7.68-7.63(3H, m), 7.55(1H, s), 7.37-7.32(5H, m), 7.17-7.13(2H, m), 7.08(1H, d, J=8.4 Hz), 6.42(1H, d, J=7.6 Hz), 6.34(1

H, dt, J=16 Hz, J=4.8 Hz), 6.18(1H, d, J=16 Hz), 4.80–4.78(2 H, m), 4.53(2H, s), 4.37(2H, s), 2.20(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):714(M<sup>+</sup>+1)

[0128] [実施例89]1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド3.9mg(0.014mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩8.2mg(0.014mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン9.7μL(0.057mmol)を加え、室温で三時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(5.4mg、57%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 7.56(2H, d, J=7.6 Hz), 7.51(2H, d, J=8.0 Hz), 7.30–7.21(4H, m), 7.01(2H, d, J=8.2 Hz), 6.94(1H, t, J=8.2 Hz), 6.29(1H, d, J=7.6 Hz), 4.52(2H, s), 4.27–4.22(4H, m), 2.99(2H, t, J=6.2 Hz), 1.86(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):671(M<sup>+</sup>+1)

[0129] 実施例90の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0130] [実施例91]

(1-((4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド10.1mg(0.003mmol)をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩10mg(0.003mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン5.6μL(0.003mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。混合溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加

え、クロロホルムで抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(9.9mg、60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.39–8.37(1H, m), 7.52(6H, m), 7.30(1H, s), 7.01(2H, m), 4.53(2H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.78(1H, s)、MS(FAB $^+$ ): 501( $M^+ + 1$ )

[0131] [実施例92] 1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)-1H-イミダゾイル-2-イル)メチル)ウレア

1) (4-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン

後記する実施例769の1)で得た化合物103mg(0.20mmol)をN、N-ジメチルホルムアミド4mLに溶解し、ブチル-3-エニルベンゼン36 $\mu$ L(0.24mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム36.6mg(0.04mmol)、トリ(tert-ブチル)ホスフィン20 $\mu$ L(0.08mmol)、ジシクロヘキシルメチルアミン85 $\mu$ L(0.4mmol)を加え、80 $^{\circ}$ Cにて一時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(ヘキササン/酢酸エチル=3/2)にて精製し、オレフィン体を得た。続いて、得られたオレフィン体を、メタノール/10%塩酸混合液に溶解し、10 wt%Pd/C(48mg、30 wt%)を加え、水素雰囲気下、室温にて二時間攪拌した。混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(51.1mg、59%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.66(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.27–7.15(8H, m), 5.31(2H, s), 4.00(2H, s), 3.56(2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.68–2.64(4H, m), 1.73–1.70(4H, m), 0.93(2H, t,  $J=8.0$  Hz)、MS(FAB $^+$ ): 436( $M^+ + 1$ )

[0132] 2) (4-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

1)で得た化合物52mgを5N塩酸1.5mLとテトラヒドロフラン1.0mLの混合溶液

に溶解し、80°Cにて一時間攪拌した。混合液を減圧濃縮後、飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(19.1mg、46%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.87(1H, s), 7.66(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.22(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.15–7.11(3H, m), 4.50(2H, s), 2.70(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.64(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.68–1.64(4H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):306(M<sup>+</sup>+1)

[0133] 3) 1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

2)で得た化合物15.6mg(0.041mmol)をTHF1mLに溶解し、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン19 $\mu$ L(0.111mmol)、N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド10.2mg(0.037mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/ヘキサン/酢酸エチル=10/1/5.5/5.5 $\times$ 3回)にて精製し、標記化合物を得た(5.9mg、31%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.56(2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.27–7.21(4H, m)、7.17–7.14(5H, m)、4.59(2H, brs)、4.51(2H, s)、2.65–2.61(4H, m)、1.66–1.63(4H, m)、MS(ESI<sup>+</sup>):510(M<sup>+</sup>+1)

[0134] [実施例93] (E)-3-(4-(2-((3-(5-ブロモチアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)アクリルアミド

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド8.2mg(0.030mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、(E)-3-(4-(2-(アミノエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)アクリル酸塩酸塩10.4mg(0.033mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン12 $\mu$ L(0.066mmol)を加え、室温にて四時間攪拌した。続けて、反応系に1-エチル-3-(3-ジ

メチルアミノプロピル) -カルボジイミド塩酸塩8.6mg (0.045mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物6.1mg (0.045mmol)、N-メチル-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチルアミン7.8mg (0.045mmol)を加えて、室温にてさらに2.5時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=8/1×2回)にて精製し、標記化合物を得た(3.6mg、20%)。MS(FAB<sup>+</sup>):604(M<sup>+</sup>+1)

[0135] 実施例94~96の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0136] [実施例97]1-((4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イル)チオ)チアゾール-2-イル)ウレア  
N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド11.5mg、(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩11.9mgを用い、前記実施例29と同様の方法で標記化合物3.1mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38(1H, m), 7.76(1H, s), 7.46-7.56(4H, complex), 7.23(1H, s), 7.06(1H, m), 7.00(1H, d, J=8.1 Hz), 4.45(2H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):477(M<sup>+</sup>+1)

[0137] 実施例98の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0138] [実施例99]1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア  
前記実施例29と同様に製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ 7.76(1H, m), 7.49(1H, m), 7.48(1H, brs), 7.28(1H, s), 7.22(1H, s), 4.50(2H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):446(M<sup>+</sup>+1)

[0139] [実施例100]1-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3-((4-(4-((3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミ

ド4. 6mg (0.017mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド0.6mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩9.4mg (0.017mmol)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン11 $\mu$ L (0.067mmol)を加え、室温で四時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(4.9mg、45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.85(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.67(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.37(1H, s), 7.28(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.25(1H, s), 7.12(1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.03(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.43(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.26(2H, s), 4.51(2H, s), 4.33(2H, s), 2.06(3H, s)、MS(FAB $^+$ ):657(M $^+$ +1)

[0140] 実施例101~102の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例103は後記する実施例302と同様の方法で製造した。

[0141] [実施例104]1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド4.2mg (0.014mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩8.1mg (0.014mmol)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン9.5 $\mu$ L (0.056mmol)を加え、室温で四時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(4.2mg、43%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.34-8.32(1H, m), 7.64(1H, ddd,  $J=8.0$  Hz)

z, J=8.0 Hz, J=2.0 Hz), 7.58(1H, d, J=7.4 Hz), 7.55(1H, s), 7.51(2H, d, J=8.0 Hz), 7.28(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.0 Hz), 7.05–6.99(3H, m), 6.91(1H, t, J=8.0 Hz), 6.31(1H, d, J=7.4 Hz), 4.53(2H, s), 4.26–4.22(4H, m), 2.99(2H, d, J=6.4 Hz), 1.83(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):702(M<sup>+</sup>+1)

[0142] [実施例105] 1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ウレア

N-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド2.5mg(0.014mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩8.1mg(0.014mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン9.5μL(0.056mmol)を加え、室温で四時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(5.3mg, 66%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 7.56(1H, d, J=7.6 Hz), 7.52(2H, d, J=8.0 Hz), 7.28(1H, brs), 7.22(2H, d, J=8.0 Hz), 7.01(2H, d, J=7.8 Hz), 6.94(1H, t, J=7.8 Hz), 6.72(2H, s), 6.30(1H, d, J=7.6 Hz), 4.51(2H, s), 4.27–4.23(4H, m), 2.07(2H, t, J=5.2 Hz), 1.87(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):576(M<sup>+</sup>+1)

[0143] [実施例106] 1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア

N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド4.4mg(0.014mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド0.2mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メ

チルアミン塩酸塩7.8mg(0.014mmol)及びN,N'-ジイソプロピルエチルアミン9.2 $\mu$ L(0.054mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.3mL)を加え、室温で四時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(4.6mg、47%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.43(1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.92(1H, dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=1.8$  Hz), 7.80(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.57-7.51(3H, m), 7.30(1H, s), 7.22(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.01(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.94(1H, t,  $J=8.4$  Hz), 6.29(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.58(2H, s), 4.26-4.22(4H, m), 3.14(3H, m), 2.99(2H, t,  $J=6.4$  Hz) 1.86(3H, s)、MS(FA  $\text{B}^+$ ): 721( $\text{M}^+ + 1$ )

[0144] [実施例107] 1-((4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(メチルスルフォニル)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(メチルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド3.5mg(0.0128mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド0.2mLに溶解し、(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩7.8mg(0.0135mmol)及びN,N'-ジイソプロピルエチルアミン9.2 $\mu$ L(0.054mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.3mL)を加え、室温で四時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、標記化合物を得た(4.3mg、50%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.88(1H, s), 7.56(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.29(1H, s), 7.23(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.01(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.94(1H, t,  $J=8.2$  Hz), 6.29(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.55(2H, s), 4.26-4.22(4H, m), 3.21(3H, s), 2.99(2H, t,  $J=6.4$  Hz), 1.86(3H, s)、MS(ESI $^+$ ): 671( $\text{M}^+ + 1$ )

[0145] [実施例108] 1-(5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-3-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド83mg(0.28mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩109mg(0.34mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン123 $\mu$ L(0.72mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(60mg、39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.85(1H, s), 7.71(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.61(1H, brs), 7.52(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.25(1H, br), 5.75(1H, ddt,  $J=17$  Hz,  $J=11$  Hz,  $J=7.1$  Hz), 5.37(1H, d,  $J=11$  Hz), 5.29(1H, d,  $J=17$  Hz), 4.42(2H, d,  $J=4.9$  Hz), 4.13(2H, d,  $J=7.1$  Hz)、MS(ESI $^+$ ):482( $M^++1$ )

[0146] 実施例108~197の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例198は後記する実施例302と同様の方法で、実施例199~215は前記実施例29と同様の方法で、実施例216は後記する実施例302と同様の方法で、実施例217~231は前記実施例29と同様方法で製造した。

[0147] [実施例210] 1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア

N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド128mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩108mg、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン164 $\mu$ Lを加え、室温にて終夜攪拌した。反応系に水、酢酸エチルを加え、フェーズセパレーターにて有機層を分取した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム、メタノール、ヘキサン、酢酸エチル、エーテルの混合溶媒から再結晶精製し、標記化合物92.3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.50(1H, s), 7.85(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.7

8(1H, d, J=8.4 Hz), 7.57(2H, br), 7.46(1H, br), 7.16(2H, br), 4.64(2H, d, J=5.2 Hz), 3.22(3H, s)

[0148] [実施例232] 1-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド113mg(0.35mmol)をテトラヒドロフラン4mLに溶解し、(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩95mg(0.39mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン149 $\mu$ L(0.88mmol)を加え、室温で三日間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記化合物の粗精製品を得た。メタノールより再結晶を行い、標記化合物を得た(50mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.52-8.51(1H, m), 7.86(1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz), 7.80-7.74(3H, m), 7.55(1H, brs), 7.44-7.32(3H, m), 7.19-7.15(1H, m), 4.46(2H, d, J=5.4 Hz), 3.22(3H, s), 3.17(1H, d, J=5.4Hz)、MS(ESI $^+$ ):428(M $^+$ +1)

[0149] 実施例233~256の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例257の化合物は後記する実施例302と同様の方法で、実施例258~276の化合物は前記実施例29と同様の方法で、実施例277の化合物は後記する実施例302と同様の方法で、実施例278~301の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0150] [実施例241] 1-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド27mgをテトラヒドロフラン1mLに溶解し、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mg、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン41 $\mu$ Lを加え、室温にて終夜攪拌した。反応系を減圧濃縮し、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、標記化合物を得た。

[0151] [実施例242] 1-(5-(4-ニトロフェニルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-3

−((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(4-ニトロフェニルスルフォニル)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド38mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0152] [実施例302] N-(2,3ジクロロフェニル)-4-(2,4ジクロロフェニル)-3-オキソピペラジーン-1-カルボキシアミド

トリホスゲン10mg(0.033mmol)を塩化メチレン(1mL)に溶解させ、この溶液に2,3-ジクロロアニリン16.2mg(0.10mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン34.4 $\mu$ L(0.20mmol)の塩化メチレン(0.5mL)溶液を加え、室温で十分間攪拌した。反応溶液に1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジーン-2-オン29.4mg(0.12mmol)とN,N'-ジイソプロピルエチルアミン43 $\mu$ L(0.25mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/ヘキサン/酢酸エチル=10/1/5.5/5.5)にて精製し、標記化合物を29mg(0.033mmol, 67%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12(1H, dd,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.16(1H, dd,  $J=8.4$ Hz, 1.6Hz), 7.06(1H, brs), 4.34(2H, d,  $J=3.2$  Hz), 4.06(1H, m), 3.91(1H, m), 3.46(2H, m)、MS(FAB $^+$ ): 431( $\text{M}^++1$ )

[0153] 実施例303~393の化合物は前記実施例29と同様の方法で製造した。

[0154] [実施例345] 1-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド32mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0155] [実施例348] 1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(フェニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(フェニルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボ

キシアミド30mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0156] [実施例370] 1-(5-(2,5-ジクロロフェノキシ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(2,5-ジクロロフェノキシ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド36mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0157] [実施例371] 1-(5-(3,4-ジクロロフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(3,4-ジクロロフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド37mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0158] [実施例372] 1-(5-(3-クロロフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-3-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ウレア

N-(5-(3-クロロフェニルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド34mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

[0159] [実施例373] 1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

N-(5-(ピリジン-2-イルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド30mg、2-アミノメチル-4-フェニル-1H-イミダゾール塩酸塩30mgを用い、前記実施例241と同様の方法で、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  8.41 (1H, m), 7.77-7.68 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.55 (1H, br), 7.36-7.32 (2H, m), 7.19-7.10 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz,  $J=0.7$  Hz), 4.41 (2H, d,  $J=5.4$  Hz)

[0160] オキシム誘導体

実施例394~398の化合物は後記する実施例669と同様の方法で製造した。

[0161] [実施例399] N-(6-メトキシカルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル-2-

## 3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

後記する実施例401と同様に製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.79(1H, s), 8.66(1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.62(1H, s), 8.45(1H, m), 8.27(1H, m), 8.07(1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.01(1H, dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=1.7$  Hz), 7.83(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.72(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.01(2H, s), 3.86(3H, s)、MS(FAB $^+$ ):415( $M^+ + 1$ )

[0162] 実施例400の化合物は後記する実施例401と同様の方法で製造した。

[0163] [実施例401]N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

室温下(((3-ニトロフェニル)メチレン)アミノ)オキシ)アセチルクロリド48.5mg(0.20mmol)をベンゼン2mLに溶解し、6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミン32.4mg(0.18mmol)を加え攪拌した。反応溶液を五時間、加熱還流した後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。酢酸エチルにて抽出後、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を除去した後、抽出液を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチル/メタノール混合溶液にて再結晶精製し、生じた結晶を桐山ロートにてろ取し、メタノール洗浄により標記化合物を得た(23.4mg、30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.5(1H, brs), 8.68(1H, s), 8.53(1H, brs), 8.34(1H, dt,  $J=8.3$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 8.14(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.79(1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.71(1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64(1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.10(1H, dd,  $J=8.7$  Hz,  $J=2.7$  Hz), 5.04(2H, s), 3.87(3H, s)、MS(FAB $^+$ ):387( $M^+ + 1$ )

[0164] 実施例402~405の化合物は前記実施例401と同様の方法で製造した。

[0165] 以下、前記実施例401と同様の方法で製造した。

[0166] [実施例406]N-(6-tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(4-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8.23(2H, m), 7.98(1H, s), 7.64(2H, m), 4.85(2H, s), 2.74(2H, m), 2.56(1H, m), 2.42(1H, m), 2.04(1H, m), 1.

50 (1H, m), 1.30 (1H, m), 0.93 (9H, s), MS (ESI<sup>+</sup>): 416 (M<sup>+</sup> + 1)

[0167] [実施例407] N-(6-tert-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (1H, t, J=2.0 Hz), 8.25 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.82 (2H, s), 2.74 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.30 (1H, m), 0.93 (9H, s), MS (ESI<sup>+</sup>): 416 (M<sup>+</sup> + 1)

[0168] 実施例408~414の化合物は前記実施例401と同様の方法で、実施例415~501の化合物は後記する実施例669と同様の方法で、実施例502の化合物は後記する実施例671と同様の方法で、実施例503~668の化合物は後記する実施例669と同様の方法で製造した。

[0169] [実施例665] N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(2-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

N-(6-(メチルスルフォニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド32mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5mLに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物23mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩29mgを加えた。続いて、2-(2-ニトロベンジリデンアミノオキシ)酢酸24mgのN,N-ジメチルホルムアミド溶液0.5mLを加え、室温にて終夜攪拌した。反応系にヘキサン/酢酸エチル=2/3(4mL)を加え、ろ取し、標記化合物を得た。

[0170] [実施例669] N-(4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

室温下((((3-ニトロフェニル)メチレン)アミノ)オキシ)酢酸22.4mg(0.10mmol)、2-アミノ-4-メトキシベンゾチアゾール19.8mg(0.11mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC-HCl)28.8mg(0.15mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベオゾトリアゾール(HOBt)20.3mg(0.15mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド1mLに加え攪拌した。終夜攪拌後、反応溶液に水を加え反応を停止し、塩化メチレンで抽出後、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて

乾燥した。乾燥剤を除去した後、抽出液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル(1/1)を用いてTLC精製し、標記化合物を得た(6.8mg、18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.48(1H, s), 8.03(1H, m), 7.65(1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.44(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.28(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.16(1H, m), 7.03(1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.00(1H, m), 6.85(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 3.97(2H, s), 3.91(3H, s)、MS(ESI $^+$ ):387( $M^++1$ )

[0171] [実施例670]N-(6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

前記実施例669と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.29(1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.85(1H, s), 8.68(1H, s), 8.49(2H, m), 8.29(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.13(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.94(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.26(2H, s)、MS(ESI $^+$ ):402( $M^++1$ )

[0172] [実施例671]N-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(3-ニトロベンジリデンアミノオキシ)アセトアミド

室温下(((3-ニトロフェニル)メチレン)アミノ)オキシ)酢酸22.4mg(0.10mmol)、2-アミノ-6-エトキシベンゾチアゾール22.0mg(0.11mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウムクロリド(DMTMM)30.4mg(0.11mmol)をテトラヒドロフラン1mLに加え攪拌した。終夜攪拌後、反応溶液に水を加え反応を停止し、塩化メチレンで抽出後、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を除去した後、抽出液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル(1/1)を展開溶媒として、TLCにて精製し、標記化合物を得た(2.3mg、34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.70(1H, s), 8.53(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.35(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.15(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.80(1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.70(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63(1H, s), 7.09(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 5.04(2H, s), 4.13(2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.40(3H, t,  $J=7.1$  Hz)、MS(ESI $^+$ ):401( $M^++1$ )

[0173] アミド誘導体

実施例672～694は後記する実施例703と同様の方法で製造した。

- [0174] [実施例695] 2-(1H-イミダゾール-2-イルチオ)-N-(6-tert-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

後記する実施例703と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  3.72 (2H, s), 2.64–2.73 (2H, complex), 2.49 (1H, m), 2.36 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.33 (1H, m), 0.88 (9H, s), MS (FAB<sup>+</sup>): 351 (M<sup>+</sup>+1)

- [0175] 実施例696～702の化合物は後記する実施例703と同様の方法で製造した。

- [0176] [実施例703] 2-(4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-N-(6-メトキシカルボニルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

4-エトキシカルボニル-2-メルカプトイミダゾール27mg (0.16mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド0.3mLに溶解し、ナトリウムメトキシド8.3mg (0.16mmol)、N-(6-メトキシカルボニルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-クロロアセトアミド40mg (0.14mmol)を加え、室温で五時間攪拌した。混合溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水にて洗浄、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後得られた固体をクロロホルム/メタノール混合溶媒にて洗浄し、標記化合物を得た(32mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6): \delta$  8.65 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz), 7.84–7.82 (2H, m), 4.23–4.16 (4H, m), 3.88 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), MS (FAB<sup>+</sup>): 421 (M<sup>+</sup>+1)

- [0177] 以下、実施例704～733の化合物は前記実施例703と同様の方法で製造した。

- [0178] [実施例705] 2-(5-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルチオ)-N-(6-tert-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  7.10 (1H, brs), 6.38 (2H, dd, J=8.5 Hz, J=1.9 Hz), 3.90 (2H, s), 2.74 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.37 (1H, m), 0.93 (9H, s), MS (FAB<sup>+</sup>): 416 (M<sup>+</sup>+1)

- [0179] [実施例722] 2-(1H-イミダゾール-2-イルチオ)-N-(6-n-プロピル-4

, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.01 (2H, brs), 3.79 (2H, s), 2.79 (1H, dd,  $J=15.8$  Hz,  $J=4.6$  Hz), 2.70 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.29 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.78 (1H, brs), 1.38 (4H, m), 0.93 (3H, t,  $J=6.4$  Hz)、MS (ESI $^+$ ): 336 ( $\text{M}^+ + 1$ )

[0180] [実施例728] 2-(6-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオ)-N-2-(6-メトキシカルボニルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

室温下、6-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオール49.6mg (0.30mmol)、ナトリウムメキシド16.2mg (0.3mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mLに加え三十分間攪拌した。上記溶液にメチル-2-(2-クロロアセトアミド)ベンゾチアゾール-6-カルボキシレートを加えた。終夜攪拌後、反応溶液に水、酢酸エチルを加え反応を停止し、フェーズセパレーター(Whatman(登録商標))を用いて有機層を分離し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル、メタノールを加え、溶け残った固体を桐山ロートにてろ取し、さらにメタノールにて洗浄した。得られた固体を減圧下、50°Cにて乾燥し、標記化合物を得た(18.4mg、27%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.54 (1H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=1.7$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=1.9$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=1.9$  Hz), 4.20 (1H, s), 3.92 (3H, s)、MS (ESI $^+$ ): 414 ( $\text{M}^+ + 1$ )

[0181] [実施例734] N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-フェニルイソキサゾール-5-カルボキサミド

1) 3-フェニルイソキサゾール-5-カルボニルクロリド

市販の3-フェニルイソキサゾール-5-カルボン酸150mg (0.79mmol)をテトラヒドロフラン4.5mLに溶解し、オキザリルクロリド102 $\mu$ L (1.19mmol)を加え、室温にて三十分間攪拌した。さらに、オキザリルクロライド102 $\mu$ L (1.19mmol)を加え、80°Cにて二時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮し、標記化合物をクルードとして得た(136mg、83%)。

[0182] 2) N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-フェニルイソキサゾール-5-カル

## ボキサミド

市販の2-アミノベンゾ[d]チアゾール13. 2mgをテトラヒドロフラン0. 6mLに溶解し、ピリジン12  $\mu$  L (0. 144mmol)、1)で得た化合物20mg (0. 096mmol)を加え、室温にて三時間攪拌した。混合溶液をろ取し、得られた固体を、P-TLC (ヘキサン/酢酸エチル=5/2)にて精製し、標記化合物を得た(7mg、25%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 87–7. 84 (4H, m)、7. 54–7. 51 (4H, m)、7. 39–7. 36 (1H, m)、7. 11 (1H, s)、MS ( $\text{ESI}^+$ ): 322 ( $\text{M}^+ + 1$ )

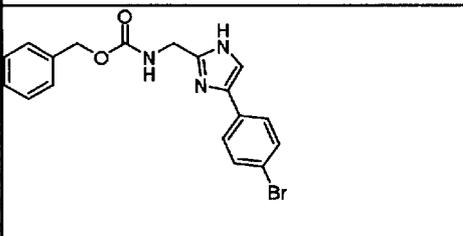
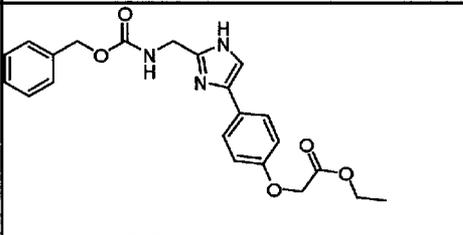
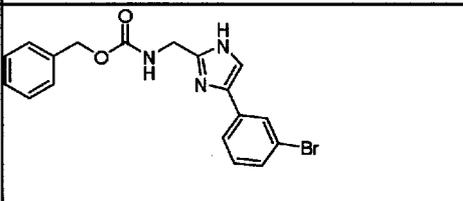
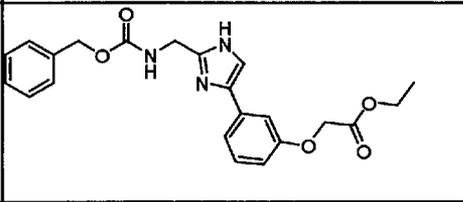
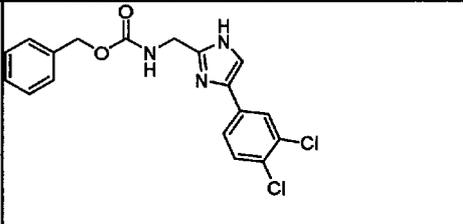
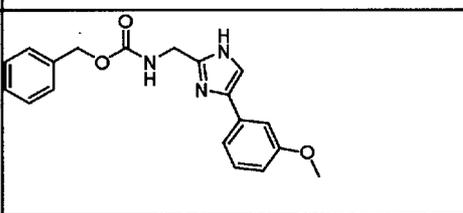
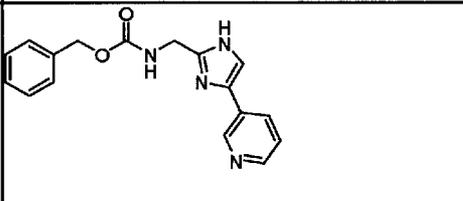
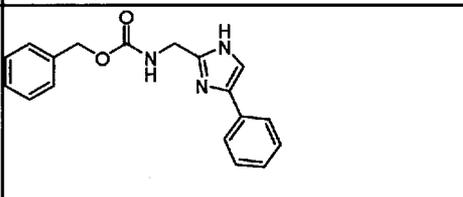
[0183] 実施例735～737の化合物は前記実施例734と同様の方法で、実施例738～750の化合物は前記実施例703と同様の方法で製造した。

[0184] 中間体

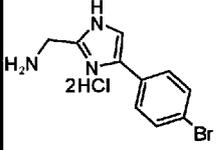
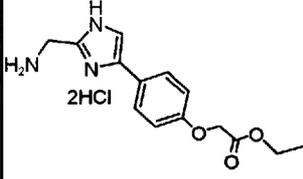
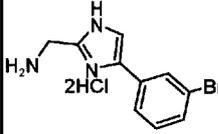
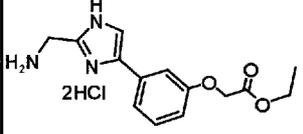
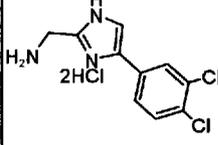
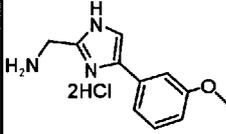
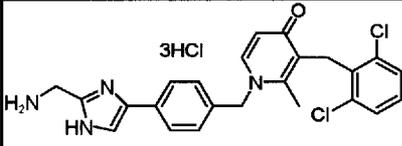
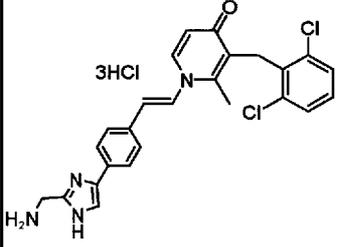
上記化合物の合成に用いた中間体の構造を示せば、以下の通りである。なお、表2および表3は前述のschemeIIIにおける式(3-2)および式(13)で表される化合物である。

。

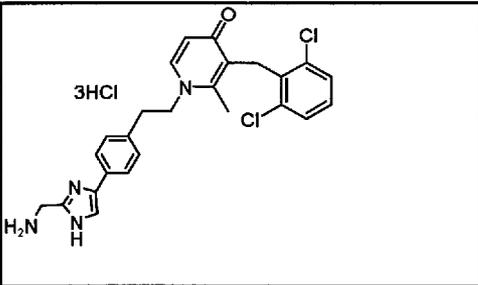
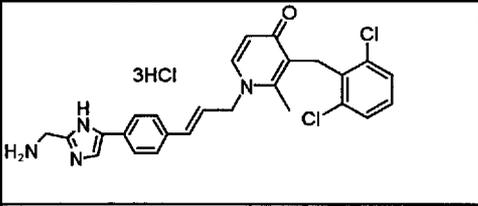
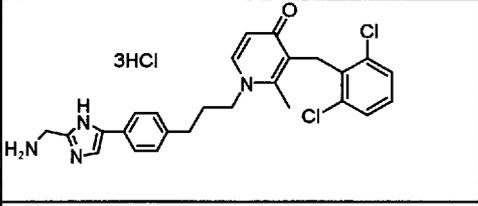
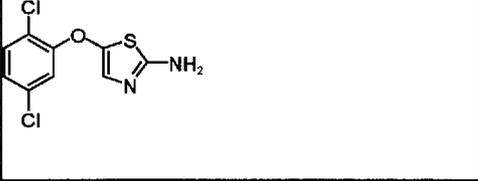
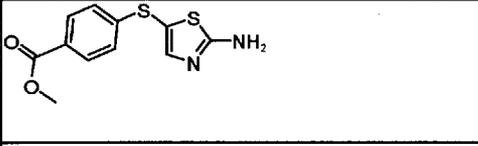
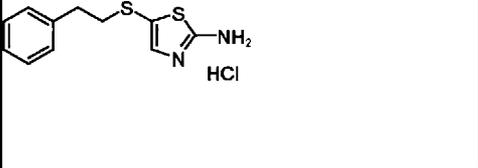
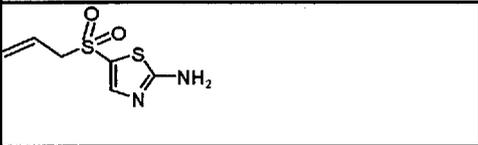
[0185] [表1]

実施例No.	構造
751	
752	
753	
754	
755	
756	
757	
758	

[0186] [表2]

759	
760	
761	
762	
763	
764	
765	
766	
767	

[0187] [表3]

768	
769	
770	
771	
772	
773	
774	

[0188] [実施例751] ベンジル (4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル 2-アミノ-2-イミノエチルカーバメート臭化水素酸塩864mg (3.0mmol)をテトラヒドロフラン/水=10/1の混合溶液30mLに溶解し、炭酸カリウム415mg (3.0mmol)、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン584mg (2.1mmol)

ol)を加え、80°Cにて三十分間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られる固体をクロロホルムで洗浄し、標記化合物を得た(232mg、20%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.60(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.47(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.37–7.32(5H, m), 7.22(1H, s), 5.63(1H, br), 5.15(2H, s), 4.41(2H, d,  $J=6.1$  Hz)、MS(FAB<sup>+</sup>):386(M<sup>+</sup>+1)

[0189] 以下、前記実施例751と同様の方法で製造した。

[0190] [実施例752]ベンジル(4-(4-((エトキシカルボニル)メキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.57(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31–7.37(5H, m), 7.12(1H, s), 6.89(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.97(1H, br), 5.13(2H, s), 4.62(2H, s), 4.39(2H, d,  $J=6.1$  Hz), 4.27(2H, q,  $J=7.2$  Hz), 1.30(3H, t,  $J=7.2$  Hz)、MS(FAB<sup>+</sup>):310(M<sup>+</sup>+1)

[0191] [実施例753]ベンジル(4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.85(1H, brs), 7.59–7.61(1H, m), 7.20–7.38(8H, m), 5.68(1H, br), 5.15(2H, s), 4.42(2H, d,  $J=6.4$  Hz)、MS(FAB<sup>+</sup>):386(M<sup>+</sup>+1)

[0192] [実施例754]ベンジル(4-(3-((エトキシカルボニル)メキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

1-ブロモ-2-(3-((エトキシカルボニル)メキシ)フェニル)プロパノン365mg(1.21mmol)、ベンジルアミドメチルカルバメート塩酸塩296mg(1.21mmol)と炭酸カリウム168mg(1.21mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に加え、室温下で二時間攪拌した。反応懸濁液をセライトにてろ過し、ろ液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られる固体をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール 10/1)にて標記化合物を117mg(24%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.20–7.34(9H, complex), 7.14(1H, brs), 6.

75 (1H, brs), 6.54 (1H, brs), 5.05 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (EI<sup>+</sup>): 409 (M<sup>+</sup>)

[0193] [実施例755] ベンジル(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ 7.73 (1H, d, J = 2 Hz), 7.30-7.47 (8H, complex), 5.10 (2H, s), 4.33 (2H, s), MS (FAB<sup>+</sup>): 376 (M<sup>+</sup> + 1)

[0194] [実施例756] ベンジル(4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.30 (10H, complex), 6.77 (1H, m), 6.39 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.78 (3H, s), MS (FAB<sup>+</sup>): 338 (M<sup>+</sup> + 1)

[0195] [実施例757] ベンジル(4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 7.32-7.36 (5H, m), 7.28-7.31 (3H, m), 5.16 (2H, brs), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz), MS (FAB<sup>+</sup>): 308 (M<sup>+</sup>)

[0196] [実施例758] ベンジル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.39 (8H, m), 7.22-7.24 (3H, m), 5.15 (2H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.4 Hz)

[0197] [実施例759] 4-(4-ブロモフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

ベンジル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート 39mg (0.10mmol) を 4N-塩酸/ジオキサン/水の混合溶液 5mL に溶解し 100°C で 1.5 時間攪拌した。混合液をエーテルで洗浄後、水層を減圧濃縮し、標記化合物を得た (28mg, 86%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.04 (1H, br), 7.74-7.71 (4H, m), 4.57 (2H,

br)、MS(FAB<sup>+</sup>):252(M<sup>+</sup>+1)

[0198] [実施例760] (4-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

後記する実施例762と同様の方法で製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 7.63(2H, d, J=8.8 Hz), 7.35(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.8 Hz), 4.72.(2H, s), 4.25(2H, q, J=7.3 Hz), 1.29(3H, t, J=7.3 Hz)

[0199] [実施例761] (4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

前記実施例759と同様の方法で製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.18(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.0 Hz), 7.62(1H, d, J=7.6 Hz), 7.44.(1H, dd, J=8.0 Hz, 7.6 Hz), 4.53(2H, s), MS(FAB<sup>+</sup>):252(M<sup>+</sup>+1)

[0200] [実施例762] 4-(3-((エトキシカルボニル)メトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

ベンジル(5-(3-((エトキシカルボニル)メトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート95mg(0.23mmol)をメタノール(5mL)、10%メタノール塩酸溶液(0.5mL)の混液に溶かし、10%パラジウム/炭素触媒28mgを加えた。室温、水素雰囲気下、一時間攪拌後アルゴンガス置換して反応を停止した。反応懸濁液をセライトにてろ過、メタノールで洗浄し、減圧濃縮にて標記化合物を72mg(90%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): δ 8.69(2H, brs), 7.84(1H, s), 7.42(2H, m), 7.34(1H, t, J=8.3 Hz), 6.86(1H, m), 4.81(2H, s), 4.26(2H, brs), 4.17(2H, q, J=7.1 Hz), 1.21(3H, t, J=7.1 Hz)、MS(EI<sup>+</sup>):275(M<sup>+</sup>)

[0201] [実施例763] (4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

前記実施例759と同様の方法で製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): δ 8.52(2H, brs), 8.07(1H, m), 7.91(1H, brs),

7. 78(1H, m), 7. 67(1H, d, J=8. 5 Hz), 4. 16(2H, s)、MS(EI<sup>+</sup>):241(M<sup>+</sup>)

[0202] [実施例764] (4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

前記実施例762と同様の方法で製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): δ 8. 50(2H, brs), 7. 29-7. 40(4H, complex), 6. 82(1H, m), 4. 14(2H, s), 3. 82(3H, s)、MS(FAB<sup>+</sup>):204(M<sup>+</sup>+1)

[0203] [実施例765] (4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

前記実施例762と同様の方法で製造した。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 9. 25(1H, s), 9. 00(1H, d, J=8. 2 Hz), 8. 70(1H, d, J=6. 2 Hz), 8. 10. (1H, dd, J=8. 5 Hz, 6. 2 Hz), 7. 37(1H, br), 4. 32(2H, s)

[0204] [実施例766] (4-(4-(2-(3-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

1) ベンジル (4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)エテニルプロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-ブロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート258mg(0. 50mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、アクリル酸tert-ブチル87 μL(0. 60mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム92mg(0. 10mmol)、トリ(tert-ブチル)フォスフィン50 μL(0. 20mmol)、ジシクロヘキシルメチルアミン212 μL(1. 0mmol)を加え、80°Cにて1. 5時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、標記化合物を得た(242mg、86%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.37–7.27 (6H, m), 6.36 (1H, d,  $J=16$  Hz), 5.34 (2H, brs), 5.14 (2H, brs), 4.54 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 1.54 (9H, s), 0.92 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 0.01 (9H, m)

[0205] 2) ベンジル (4-(4-ホルミルフェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)エテニルブロモフェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート 33mg (0.059mmol) をアセトン/水=3/1の混合溶液 1.2mL に溶解し、四酸化オスミウム (4wt%水溶液) 19  $\mu\text{L}$  (0.0030mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム 44mg (0.21mmol) を加え、室温で五時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、標記化合物を得た (22mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  10.0 (1H, s), 7.90–7.88 (4H, m), 7.40–7.30 (6H, m), 5.37 (2H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 3.56 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 0.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 0.01 (9H, m)、MS (FAB<sup>+</sup>): 466 ( $\text{M}^+ + 1$ )

[0206] 3) ベンジル (4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-ホルミルフェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート 12mg (0.026mmol) をエタノール 0.5mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.0mg (0.026mmol) を加え、室温で三十分間攪拌した。混合液に酢酸を加え反応を停止させた。混合液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC (クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、標記化合物を得た (1.1mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.72 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.39–7.26 (8H, m),

5. 35(2H, s), 5. 15(2H, brs), 4. 70(2H, s), 4. 55(2H, d, J=5. 4 Hz), 3. 55(2H, t, J=8. 0 Hz), 0. 93(2H, t, J=8. 0 Hz), 0. 01(9H, m)、MS(EI<sup>+</sup>):467(M<sup>+</sup>)

[0207] 4) ベンジル (4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート4. 2mg(0. 0090mmol)をテトラヒドロフラン0. 3mLに溶解し、塩化チオニル2. 0 $\mu$ Lを加え、室温で一時間攪拌した。混合液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物を得た(3. 6mg、82%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>Cl):  $\delta$  7. 74(2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 41-7. 33(8H, m), 5. 35(2H, s), 5. 13(2H, s), 4. 62(2H, s), 4. 56(2H, d, J=5. 4 Hz), 3. 55(2H, t, J=8. 1 Hz), 0. 93(2H, t, J=8. 1 Hz), 0. 01(9H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):486(M<sup>+</sup>+1)

[0208] 5) ベンジル (4-(4-(ヨードメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-(クロロメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート21mg(0. 043mmol)をアセトン0. 5mLに溶解し、ヨウ化ナトリウム13mg(0. 086mmol)を加え、室温で四時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物を得た(21mg、85%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>Cl):  $\delta$  7. 67(2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 41-7. 33(8H, m), 5. 34(2H, s), 5. 15(2H, s), 4. 55(2H, d, J=5. 4 Hz), 4. 51(2H, s), 3. 54(2H, t, J=8. 0 Hz), 0. 93(2H, t, J=8. 0 Hz), 0. 01(9H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):578(M<sup>+</sup>+1)

[0209] 6) ベンジル(4-(4-(2-(3-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルピリジン-4(1H)-オン9.4mg(0.035mmol)をテトラヒドロフラン0.3mLに溶解し、水素化ナトリウム0.84mg(0.035mmol)を加えた。反応溶液に、ベンジル(4-(4-(ヨードメチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート20mg(0.035mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(11mg、45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  7.72(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.54-7.25(9H, m), 7.06-6.98(3H, m), 6.41(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.35(2H, s), 5.14(2H, s), 5.02(2H, s), 4.55(2H, d,  $J=5.6$  Hz), 4.36(2H, s), 3.55(2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.01(3H, s), 0.93(2H, t,  $J=8.0$  Hz), 0.01(9H, m)

[0210] 7) (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

ベンジル(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)メチル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート14mg(0.020mmol)を4N-塩酸/ジオキサン/水の混合溶液0.6mLに溶解し100°Cで1.5時間攪拌した。混合液を減圧濃縮し、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.05)にて精製し、塩酸/酢酸エチルにて処理、減圧濃縮し、標記化合物を得た(9.4mg、84%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}): \delta$  8.63(1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.87(2H, m), 7.36(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.29-7.19(5H, m), 5.77(2H, s), 4.54-4.50(4H, m), 2.53(3H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):453(M<sup>+</sup>+1)

[0211] [実施例767] (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

1) ベンジル (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-ブロモフェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート400mg (0.77mmol)、3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-1-ビニルピリジン-4(1H)-オン216mg (0.74mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド15mLに溶解し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム142mg (0.16mmol)、トリ(tert-ブチル)フォスフィン77  $\mu$ L (0.31mmol)、ジシクロヘキシルメチルアミン329  $\mu$ L (1.6mmol)を加え、80°Cにて二時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=20/1)にて粗精製、LH-20(塩化メチレン/メタノール=1/1)にて精製し、標記化合物をZ/E=約7/1の異性体混合物として得た(121mg、23%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.74(2H, d, J=8.4 Hz), 7.55(1H, d, J=7.8 Hz), 7.36-7.27(10H, m), 7.17(1H, d, J=14 Hz), 7.07(1H, t, J=7.6 Hz), 6.63(1H, d, J=14 Hz), 6.38(1H, d, J=7.8 Hz), 5.35(2H, s), 5.13(2H, s), 4.54(2H, d, J=5.6 Hz), 4.38(2H, s), 3.54(2H, t, J=8.0 Hz), 2.16(3H, s), 0.92(2H, t, J=8.0 Hz), 0.01(9H, m)、MS (FAB<sup>+</sup>): 729(M<sup>+</sup>+1)

[0212] 2) (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

ベンジル (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート21mg (0.029mmol)を4N-塩酸/ジオキサソラン/水の混合溶液0.9mLに溶解し100°Cで1.5時間攪拌した。混合液をエーテルで洗浄後、水層を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノールから結晶化を行い、標記化合物を得た(4.1mg、25%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.63(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.01(1H, s), 7.94–7.89(3H, m), 7.80(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.41(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.29–7.19(3H, m), 4.54(4H, m), 2.68(3H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):465(M<sup>+</sup>+1)

[0213] [実施例768] (4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

(4-(4-(2-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩25mg(0.044mmol)を塩酸/メタノール混合溶液1.1mLに溶解し、含水パラジウム/カーボン2.5mgを加え、水素雰囲気下、室温にて4.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.1)にて精製し、塩酸/酢酸エチルにて処理、減圧濃縮し、標記化合物を得た(11mg、44%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.21(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.65(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.59(1H, s), 7.35(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.18–7.12(3H, m), 6.97(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.68(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.44(2H, s), 4.32(2H, s), 3.18(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.43(3H, s)

[0214] [実施例769] (4-(4-((1E)-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

1) ベンジル (4-(4-ブロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート

ベンジル (4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート386mg(1.0mmol)をテトラヒドロフラン8mLに溶解し、水素化ナトリウム24mg(1.0mmol)、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン175 $\mu$ L(1.0mmol)を加え室温にて二時間、続いて40°Cにて一時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、標記化合物を得た(312mg、60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.62(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.49(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38–7.33(5H, m), 5.34(2H, brs), 5.15(2H, brs), 4.54(2H, d,  $J=5.6$  Hz), 3.55(2H, t,  $J=8.2$  Hz), 0.93(2H, t,  $J=8.2$  Hz)、MS(FAB<sup>+</sup>):516(M<sup>+</sup>+1)

[0215] 2) (E)-ベンジル (4-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート  
ベンジル(4-(4-ブロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカーバメート26mg(0.050mmol)、1-アリル-3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルピリジン-4(1H)-オン15mg(0.050mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム9.2mg(0.01mmol)、トリ(tert-ブチル)フォスフィン5.0  $\mu\text{L}$ (0.020mmol)、ジシクロヘキシルメチルアミン21  $\mu\text{L}$ (0.10mmol)を加え、80℃にて二時間攪拌した。混合液に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、標記化合物を得た(31mg、84%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  =7.70(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.37–7.23(10H, m), 7.04(1H, t,  $J=8.0$  Hz), 6.39(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.19(2H, m), 5.34(2H, brs), 5.13(2H, brs), 4.56–4.53(4H, m), 4.40(2H, s), 3.54(2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.12(3H, s), 0.92(2H, t,  $J=8.0$  Hz)、MS(ESI<sup>+</sup>):743(M<sup>+</sup>+1)

[0216] 3) (4-(4-((1E)-3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩

(E)-ベンジル (5-(4-(3-(3-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)プロプ-1-エニル)フェニル)-1-((2-(トリメ

チルシリル)エトキシ)メチル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチルカーバメート10 mg(0.013mmol)を4N−塩酸/ジオキサン/水の混合溶液5mLに溶解し100°Cで一時間攪拌した。混合液をエーテルで洗浄後、水層を減圧濃縮し、残渣をP−TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10/1/0.1)にて精製し、塩酸/酢酸エチルにて処理、減圧濃縮し、標記化合物を得た(7.0mg、95%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta = 7.78(1\text{H}, \text{d}, J=7.4 \text{ Hz}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=8.3 \text{ Hz}), 7.38-7.32(5\text{H}, \text{m}), 7.15(1\text{H}, \text{t}, J=7.8 \text{ Hz}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=7.4 \text{ Hz}), 6.36(1\text{H}, \text{dt}, J=16 \text{ Hz}, J=4.9 \text{ Hz}), 6.19(1\text{H}, \text{d}, J=16 \text{ Hz}), 4.81-4.79(2\text{H}, \text{m}), 4.37(2\text{H}, \text{s}), 3.92(2\text{H}, \text{s}), 2.21(3\text{H}, \text{s}), \text{MS}(\text{ESI}^+): 479(\text{M}^+ + 1)$

[0217] [実施例770] (4−(4−(3−(3−(2,6−ジクロロベンジル)−2−メチル−4−オキノピリジン−1(4H)−イル)プロピル)フェニル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチルアミン塩酸塩

(4−(4−((1E)−(3−(2,6−ジクロロベンジル)−2−メチル−4−オキノピリジン−1(4H)−イル)プロプ−1−エニル)フェニル)−1H−イミダゾール−2−イル)メチルアミン塩酸塩9.3mg(0.016mmol)をメタノール1mLに溶解し、含水パラジウム/カーボン1.9mg、ジフェニルスルフィド0.27 $\mu\text{L}$ (0.0016mmol)を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣をP−TLC(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=5/1/0.1)にて精製し、塩酸/酢酸エチルにて処理、減圧濃縮し、標記化合物を得た(4.0mg、43%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta = 8.48(1\text{H}, \text{d}, J=7.2 \text{ Hz}), 7.96(1\text{H}, \text{s}), 7.76(2\text{H}, \text{d}, J=6.4 \text{ Hz}), 7.44-7.37(4\text{H}, \text{m}), 7.25(1\text{H}, \text{t}, J=7.6 \text{ Hz}), 7.10(1\text{H}, \text{d}, J=7.2 \text{ Hz}), 4.57(2\text{H}, \text{s}), 4.47-4.44(4\text{H}, \text{m}), 2.80(2\text{H}, \text{t}, J=7.6 \text{ Hz}), 2.23-2.18(2\text{H}, \text{m}), \text{MS}(\text{FAB}^+): 481(\text{M}^+ + 1)$

[0218] [実施例771] 2−アミノ−5−(2,5−ジクロロフェノキシ)チアゾール

2,5−ジクロロフェノール0.94 g(5.8mmol)をN,N′−ジメチルホルムアミド5 mLに溶解し、0°C攪拌下、tert−ブトキシカリウム0.65 g(5.8mmol)、N,N′−ジイソプロピルアミン0.66mL(3.9mmol)、2−アミノ−5−ブロモチアゾール臭化

水素酸塩1.0 g (3.9mmol)を加え、室温、続いて50°Cで終夜攪拌した。混合溶液を1N塩酸に溶解し、エーテルにて洗浄した。水層を飽和重曹水で中和、酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物を得た(0.90 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 7.33(1\text{H}, \text{d}, J=8.6 \text{ Hz}), 7.08(1\text{H}, \text{d}, J=2.0 \text{ Hz}), 7.03(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6 \text{ Hz}, 2.0 \text{ Hz}), 6.81(1\text{H}, \text{s}), 5.23(2\text{H}, \text{br})$

[0219] 以下、前記実施例771と同様の方法で製造した。

[0220] [実施例772]2-アミノ-5-((4-メトキシカルボニル)フェニル)チオチアゾール塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}): \delta 7.95(2\text{H}, \text{d}, J=6.4 \text{ Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{s}), 7.34(2\text{H}, \text{d}, J=6.4 \text{ Hz}), 3.88(3\text{H}, \text{s}), \text{MS}(\text{FAB}^+): 267(\text{M}^+ + 1)$

[0221] [実施例773]2-アミノ-5-フェネチルチオチアゾール塩酸塩

2-フェニルエタンチオール1.4 g (10mmol)とtert-ブトキシカリウム1.1 g (10mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド10mLに加え室温下、三十分間攪拌した。N, N'-ジイソプロピルアミン1.1mL (6.7mmol)と2-アミノ-5-ブロモチアゾール1.7 g (6.7mmol)を加え、60°Cの油浴にて四時間攪拌した。反応容器を室温に戻し、1N塩酸を加え反応を停止した。酢酸エチルにて二回抽出後、有機層を水、飽和食塩水洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮後、標記化合物を得た(622mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 8.02(1\text{H}, \text{brs}), 7.12-7.31(5\text{H}, \text{m}), 5.30(2\text{H}, \text{brs}), 3.30(2\text{H}, \text{m}), 3.00(2\text{H}, \text{m}), \text{MS}(\text{ES}^+): 237(\text{M}^+ + 1)$

[0222] [実施例774]5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-アミン

1) N-(5-(アリルチオ)チアゾール-2-イル)アセトアミド

N-(5-チオシアナートチアゾール-2-イル)アセトアミド111mg (0.56mmol)をメタノール8mLに溶解し、ジチオトレイトール171mg (1.11mmol)を加え、室温で二時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮後、アルゴンにて置換し、N, N'-ジメチルホルムアミド8mLに再び溶解した。炭酸カリウム92mg (0.67mmol)、アリルブロマイド47  $\mu\text{L}$  (0.56mmol)を加え、室温で二時間攪拌した。混合溶液に飽和食塩水を

加え、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮後、残渣をP-TLC(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、標記化合物を得た(104mg、87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.38(1H, s), 5.83(1H, ddt,  $J=17$  Hz,  $J=10$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 5.06(1H, dd,  $J=10$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 4.94(1H, dd,  $J=17$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 3.33(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.31(3H, s)、MS(EI<sup>+</sup>): 214(M<sup>+</sup>)

[0223] 2) N-(5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

N-(5-(アリルチオ)チアゾール-2-イル)アセトアミド94mg(0.44mmol)をテトラヒドロフラン/水=1/1の混合溶液6mLに溶解し、氷冷下、オキソン593mg(0.97mmol)を加え、0°C~室温で二時間攪拌した。混合溶液を濃縮後、飽和重そう水を加え、クロロホルムにて抽出、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物を得た(100mg、93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  7.99(1H, s), 5.77(1H, ddt,  $J=17$  Hz,  $J=10$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 5.36(1H, d,  $J=10$  Hz), 5.28(1H, d,  $J=17$  Hz), 4.19(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.20(3H, s)、MS(EI<sup>+</sup>): 246(M<sup>+</sup>)

[0224] 3) 5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-アミン

N-(5-(アリルスルフォニル)チアゾール-2-イル)アセトアミド97mg(0.39mmol)を4N-塩酸/ジオキサン/水の混合溶液5mLに溶解し80°Cで1.5時間攪拌した。混合液を濃縮後、飽和重そう水を加え、クロロホルムにて抽出、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物を得た(75mg、93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.60(1H, s), 5.86(1H, ddt,  $J=17.2$  Hz, 10.4 Hz, 7.6 Hz), 5.49(2H, br), 5.44(1H, d,  $J=10.4$  Hz), 5.30(1H, d,  $J=17.2$  Hz), 3.87(2H, d,  $J=7.6$  Hz)、MS(EI<sup>+</sup>): 204(M<sup>+</sup>)

[0225] ウレア誘導体

[実施例775] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-エチニルチアゾール-2-イル)ウレア

1) 2-アミノ-5-エチニルチアゾール

2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩2.5 g(9.6mmol)を炭酸カリウム水溶液で中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、2-アミノ-5-ブロモチアゾールをクルードで1.6 g得た。このうち、1.5 gをキシレン30mLに溶解し、エチニルトリブチルチン2.9mL(10mmol)、塩化トリフェニルホスフィンパラジウム590mg(0.84mmol)を加え、110°Cにて一時間攪拌した。混合溶液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た(38mg、3.7%)。MS(ESI<sup>+</sup>):125(M<sup>+</sup>+1)

[0226] 2) N-(5-エチニルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド

2-アミノ-5-エチニルチアゾール38mg(0.31mmol)をテトラヒドロフラン1.2mLに溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール230mg(1.4mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をろ取し、標記化合物をクルードで15mg得た。

[0227] 3) 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-エチニルチアゾール-2-イル)ウレア

2)で得たクルード化合物15mg(0.070mmol)をテトラヒドロフラン0.5mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩27mg(0.084mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン31 $\mu$ L(0.18mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液にメタールを加え、減圧濃縮後、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(9.2mg、33%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.72-7.46(6H, m), 4.49(2H, s), 3.51(1H, s), MS(FAB<sup>+</sup>):402(M<sup>+</sup>+1)

[0228] [実施例776] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ペント-4-エニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

1) 2-(ペント-4-エニル)イソチオウレア

市販の97%純度の5-ブロモ-1-ペンテン2.01 g(13.1mmol)を脱水エチルアルコール13mLに溶解し、チオウレア995.8mg(13.1mmol)を加え、加熱還流下、1.5時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮を行い、標記化合物を

黄色オイル状のクルードで得た。

[0229] 2) -アミノ-5-(4-ペンテニルチオ)チアゾール

1)で得たクルードの内2.9 gを取り、水酸化ナトリウム4.72 g(13.1mmol)、水25mL、トルエン25mLを加え攪拌し、さらにテトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水素塩75.6mg(0.22mmol)、2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩3.4 g(13.1mmol)を加え室温で終夜攪拌した。混合溶液に水、酢酸エチルを加え反応を停止し、酢酸エチルにて二回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し標記化合物をクルードで得た。

[0230] 3) N-(5-(4-ペンテニルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

2)で得たクルードの内2.08 gを脱水テトラヒドロフラン20mLに溶かし、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール3.37 g(20.8mmol)を加え室温で約三時間攪拌した。混合溶液に水、酢酸エチルを加え反応を停止し、酢酸エチルにて二回抽出、減圧濃縮し、標記化合物をクルードで得た。

[0231] 4) 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(4-ペンテニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

3)で得たクルードの内56.8mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩82.6mg(0.25mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン86.5 $\mu$ L(0.51mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に水、酢酸エチルを加え反応を停止し、酢酸エチルにて二回抽出後、有機層を減圧濃縮し、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(33mg、33%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.58(2H, m), 7.48(2H, m), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 5.76(1H, m), 5.05-4.94(2H, m), 4.53(2H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.16(2H, m), 1.67(2H, m)、MS( $\text{ES}^+$ ):478( $\text{M}^++1$ )

[0232] [実施例777] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-イソプロピルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

## 1) 2-アミノ-5-(イソプロピルチオ)チアゾール塩酸塩

市販の90%純度の2-プロパンチオレートナトリウム塩1.13 g(11.5mmol)を脱水N,N-ジメチルホルムアミド10mLに加え、懸濁化し、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン1.31mL(7.69mmol)、2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩2 g(7.69mmol)の脱水N,N-ジメチルホルムアミド5mL溶液を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に1N塩酸水溶液、酢酸エチルを加え反応を停止し、水層を酢酸エチルにて二回、ジクロロメタンにて一回洗浄後、減圧濃縮し、生じた白色沈殿をろ取り減圧下、50°Cにて乾燥し、標記化合物をクルードで得た。

## [0233] 2) N-(5-(イソプロピルチオ)チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド

1)で得たクルードの内2 gを脱水テトラヒドロフラン20mLに溶かし、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール3.1 g(19mmol)を加え室温で終夜攪拌した。混合溶液に水、ジクロロメタンを加え反応を停止し、有機層を水にて洗浄後、減圧濃縮し、標記化合物をクルードで337.6mg得た。

## [0234] 3) 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-イソプロピルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

2)で得たクルードの内85mgをテトラヒドロフラン4mLに溶解し、(4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン塩酸塩123.4mg(0.38mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン129  $\mu$ L(0.76mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。混合溶液に水、酢酸エチルを加え反応を停止し、酢酸エチルにて二回抽出後、有機層を減圧濃縮し、残渣をP-TLC(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物を得た(21mg、15%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.57(2H, m), 7.48(2H, m), 7.31(1H, s), 7.26(1H, s), 4.53(2H, s), 3.05(1H, m), 1.26(6H, d,  $J=6.8$  Hz), MS( $\text{ES}^+$ ): 452( $\text{M}^+ + 1$ )

## [0235] [実施例778] 1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ペント-4-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア

前記実施例775-777と同様の方法で製造し、標記化合物を得た(36.2mg、44%)

)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.58(2H, m), 7.48(2H, m), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 5.76(1H, m), 5.05–4.94(2H, m), 4.53(2H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.16(2H, m), 1.67(2H, m)、MS( $\text{ES}^+$ ):478( $\text{M}^++1$ )

[0236] [実施例779]1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ブト-3-エニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

前記実施例775-777と同様の方法で製造し、標記化合物を得た(28.2mg、71%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.58(2H, m), 7.48(2H, m), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 5.76(1H, m), 5.05–4.94(2H, m), 4.53(2H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.16(2H, m), 1.67(2H, m)、MS( $\text{ES}^+$ ):478( $\text{M}^++1$ )

[0237] [実施例780]1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ブト-3-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア

前記実施例775-777と同様の方法で製造し、標記化合物を得た(27.7mg、35%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.58(2H, m), 7.48(2H, m), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 5.76(1H, m), 5.05–4.94(2H, m), 4.53(2H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.16(2H, m), 1.67(2H, m)、MS( $\text{ES}^+$ ):478( $\text{M}^++1$ )

[0238] [実施例781](E)-1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ペント-2-エニルチオ)チアゾール-2-イル)ウレア

前記実施例775-777と同様の方法で製造し、標記化合物を得た(22mg、29%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7.58(2H, m), 7.48(2H, m), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 5.76(1H, m), 5.05–4.94(2H, m), 4.53(2H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.16(2H, m), 1.67(2H, m)、MS( $\text{ES}^+$ ):478( $\text{M}^++1$ )

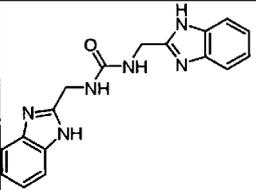
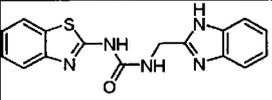
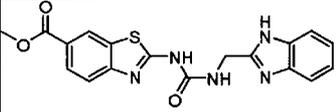
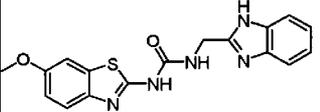
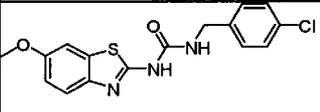
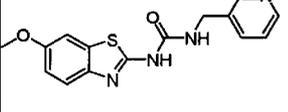
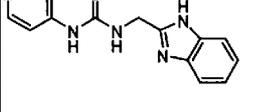
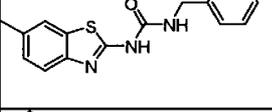
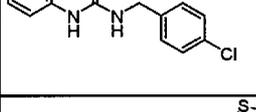
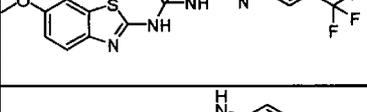
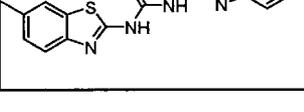
[0239] [実施例782](E)-1-((4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(5-(ペント-2-エニルスルホニル)チアゾール-2-イル)ウレア

前記実施例775-777と同様の方法で製造し、標記化合物を得た(27.6mg、34%)。

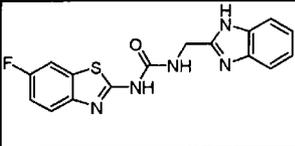
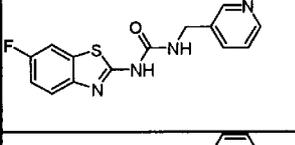
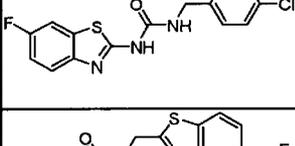
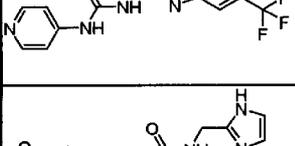
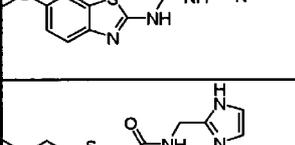
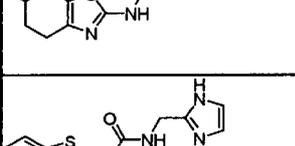
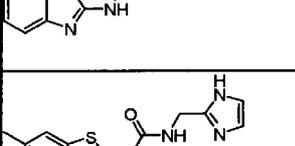
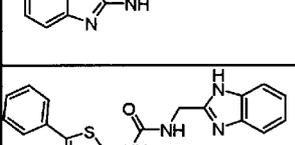
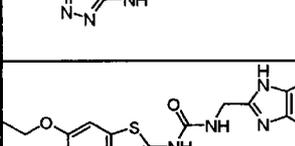
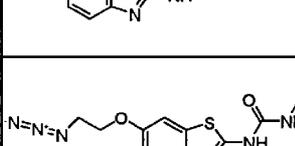
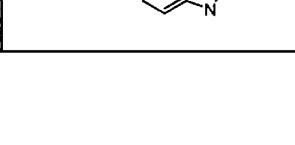
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  7.80(1H, s), 7.52(4H, m), 7.26(1H, s), 5.74(1H, m), 5.47(1H, m), 3.86(2H, m), 2.09(2H, m), 0.98(3H, m)、MS(FAB<sup>+</sup>):510(M<sup>+</sup>+1)

[0240] 合成された化合物の構造を示せば、以下の表に示された通りである。

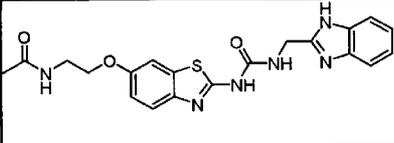
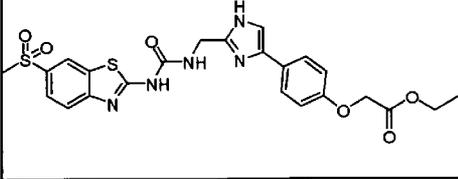
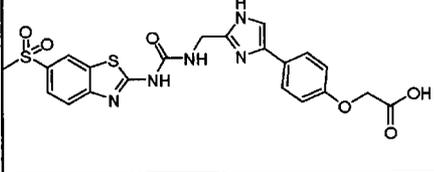
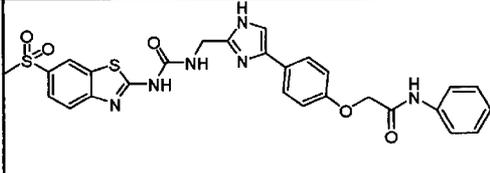
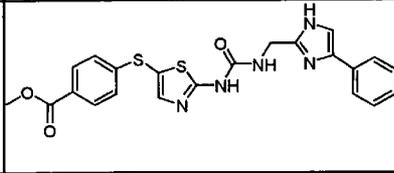
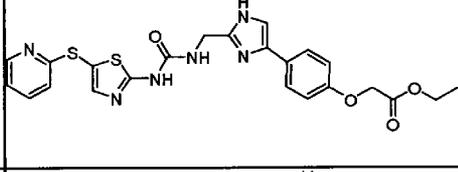
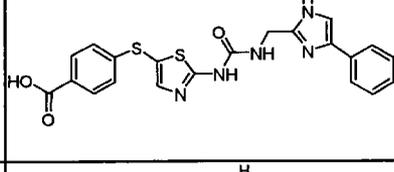
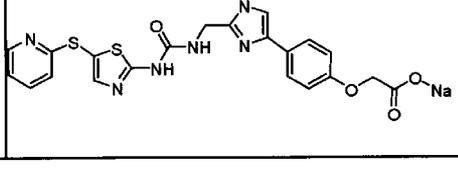
[表4]

実施例No.	構造	[M] <sup>+</sup> (obs)	[M+H] <sup>+</sup> (obs)
1			321
2			324
3			382
4			354
5			348
6			315
7			268
8			299
9			262
10			439
11			338

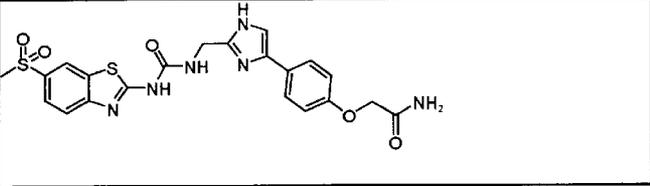
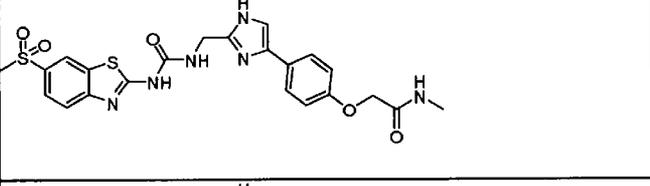
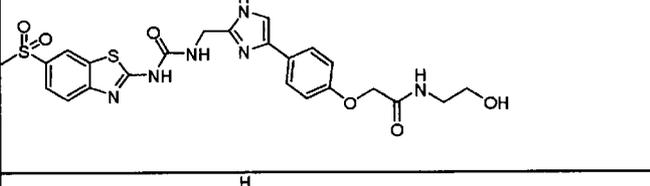
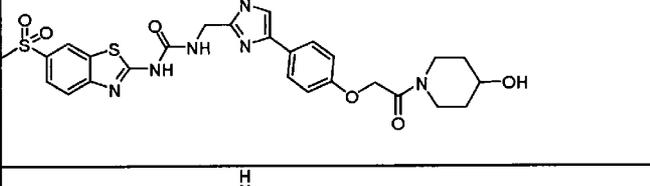
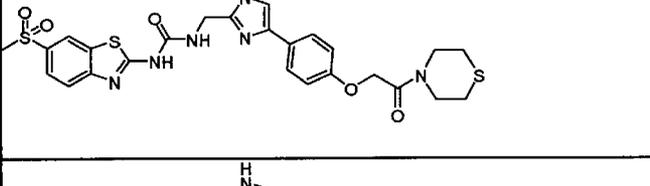
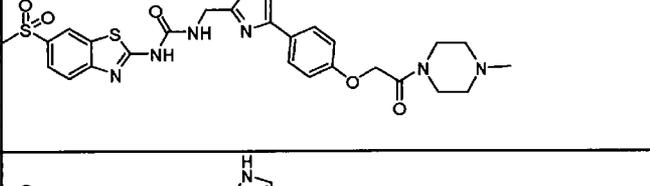
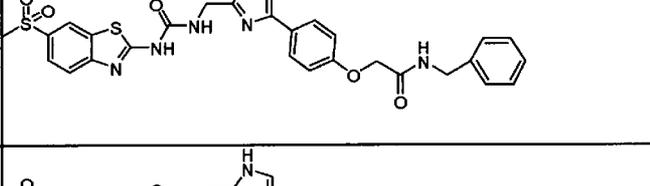
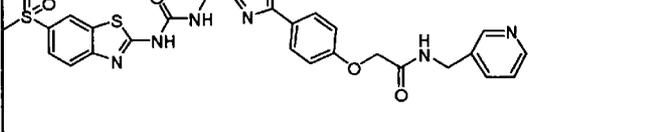
[0241] [表5]

12			342
13			303
14			336
15			353
16			304
17			292
18			274
19			288
20			351
21			368
22		408	409

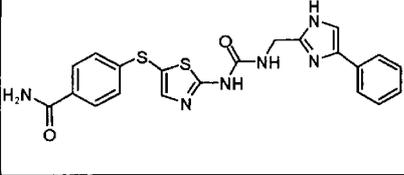
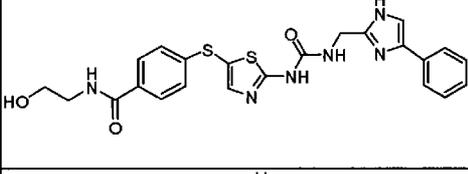
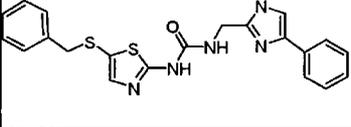
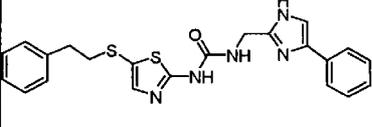
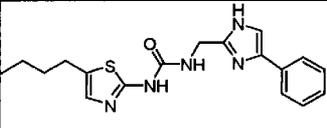
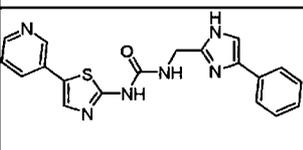
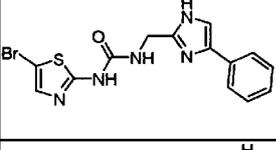
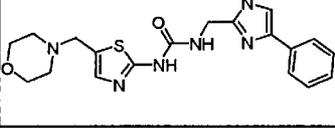
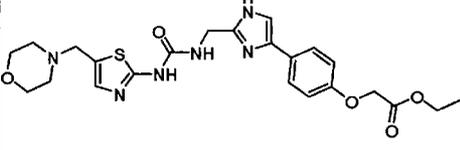
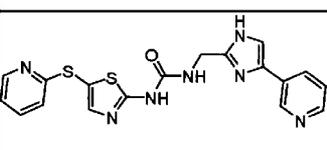
[0242] [表6]

23		425
24		530
25		502
26		571
27		577
28		466
29		511
30		452
31		505

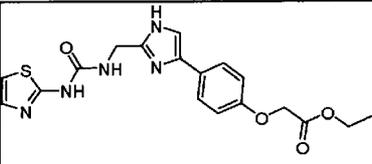
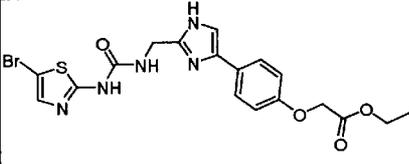
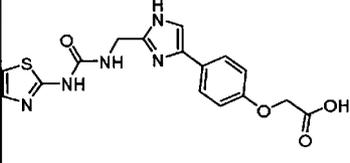
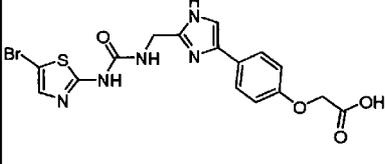
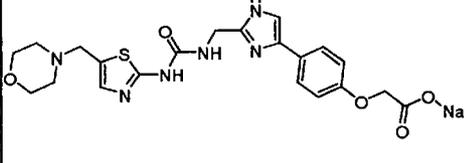
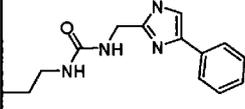
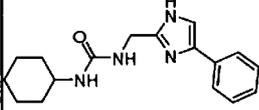
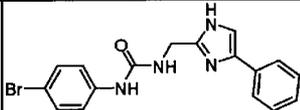
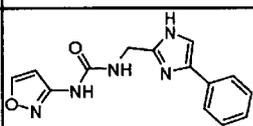
[0243] [表7]

32		501
33		515
34		545
35		585
36		587
37		584
38		591
39		592

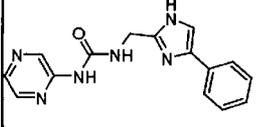
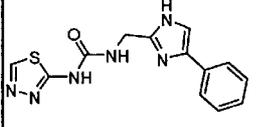
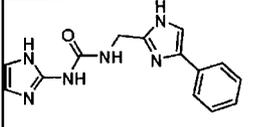
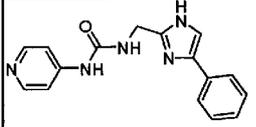
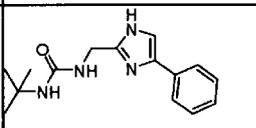
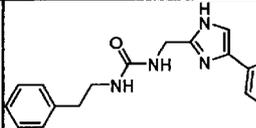
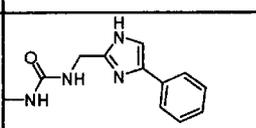
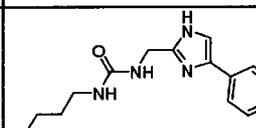
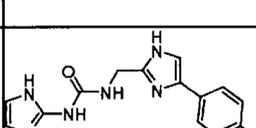
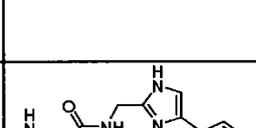
[0244] [表8]

40			451
41			495
42			422
43			436
44		355	
45			377
46			378
47			399
48			501
49			410

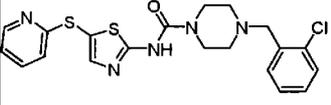
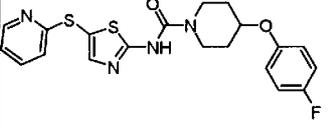
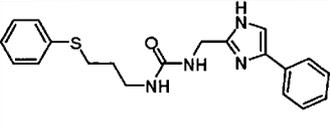
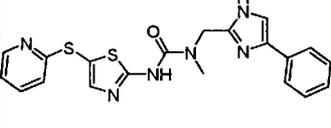
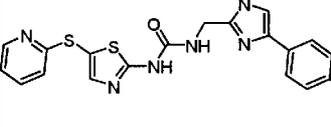
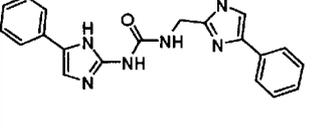
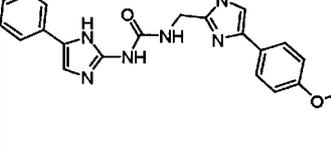
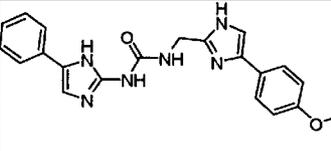
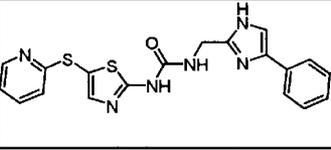
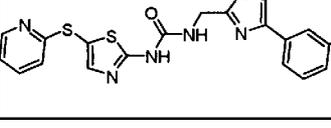
[0245] [表9]

50			402
51			480
52			374
53			452
54			473
55		258	
56			299
57		370	371
58			284

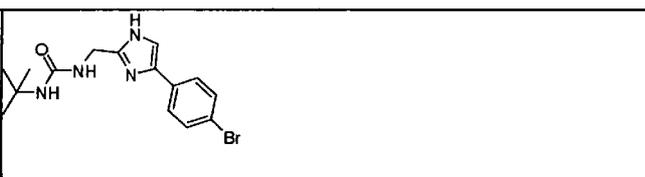
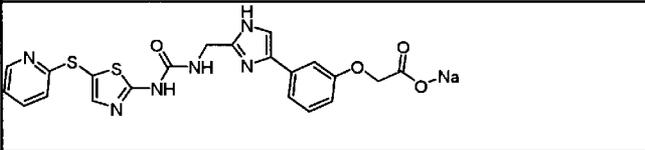
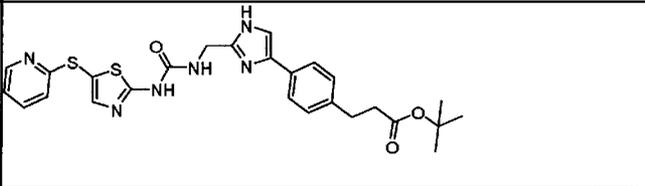
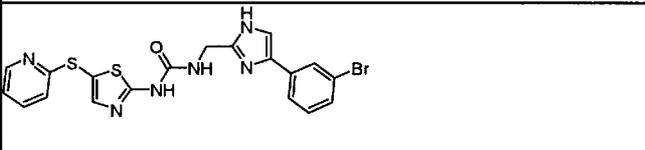
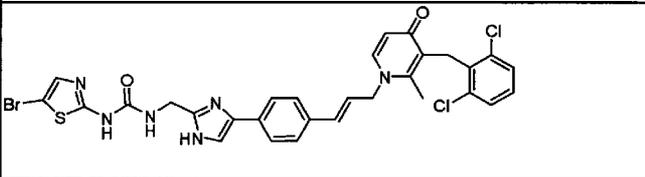
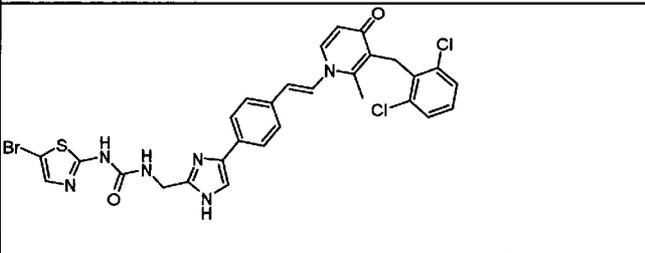
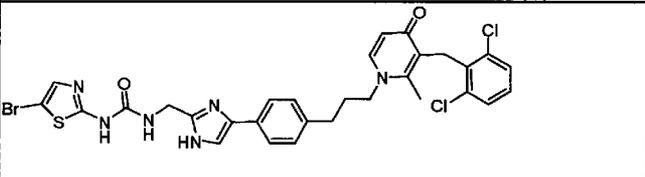
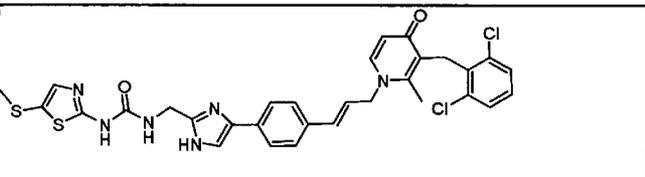
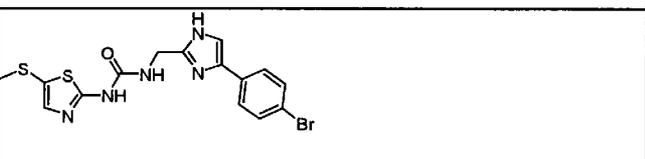
[0246] [表10]

59			295
60			301
61			283
62			294
63		272	
64		320	
65			231
66			275
67			385
68			379

[0247] [表11]

69		445	
70		430	
71		366	
72			423
73			487
74			359
75			461
76			422
77			511
78			439

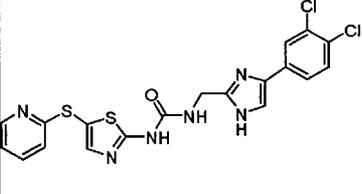
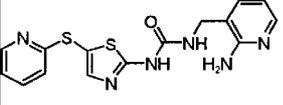
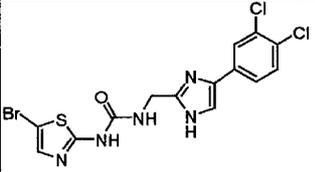
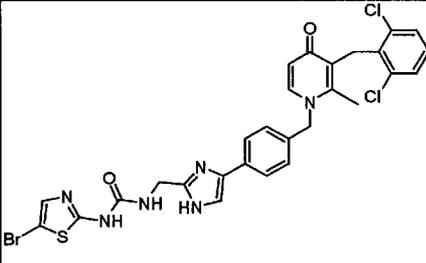
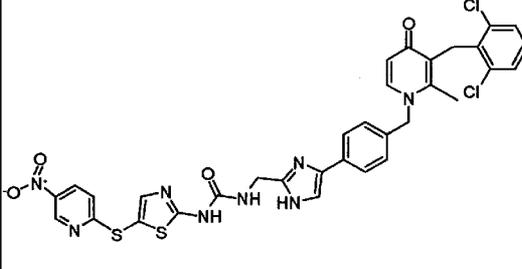
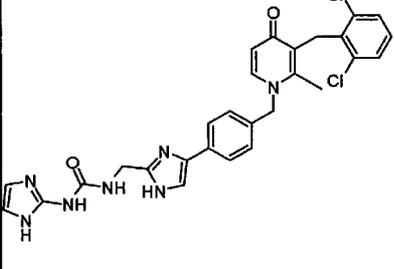
[0248] [表12]

79			351
80			482
81			537
82			487
83			683
84			669
85			685
86			651
87			424

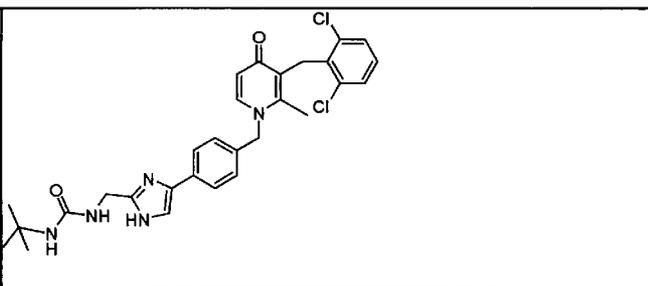
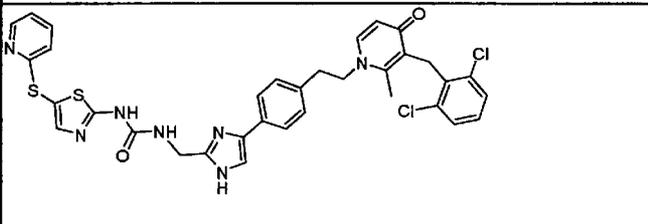
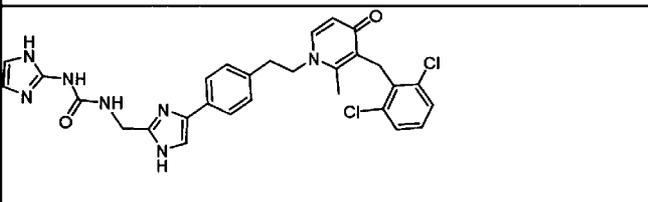
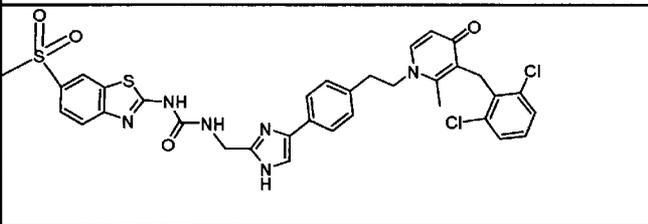
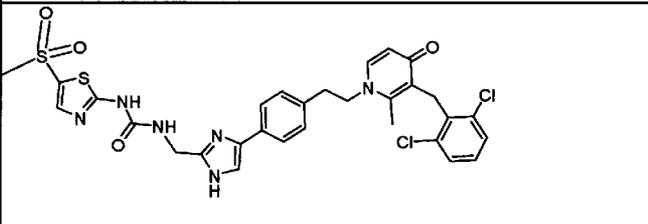
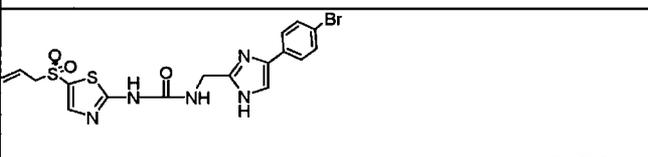
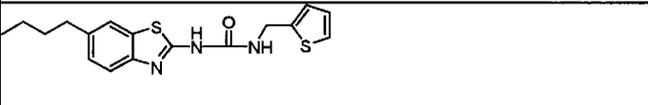
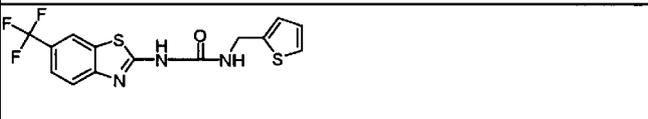
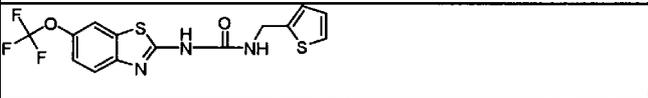
[0249] [表13]

88			714
89			671
90			410
91			501
92			510
93			604
94			413
95		381	
96			328

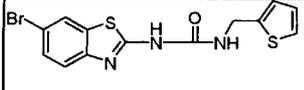
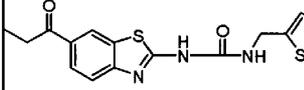
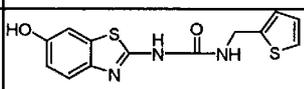
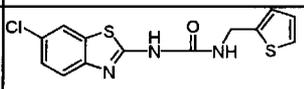
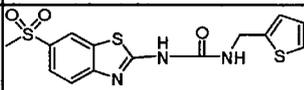
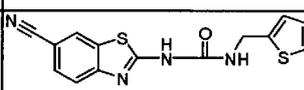
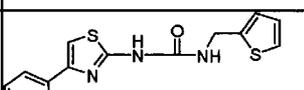
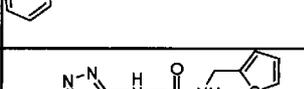
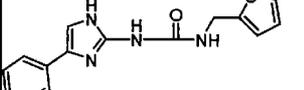
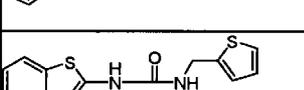
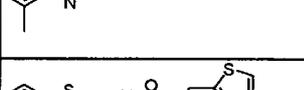
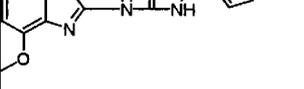
[0250] [表14]

97		477
98		359
99		446
100		657
101		733
102		562

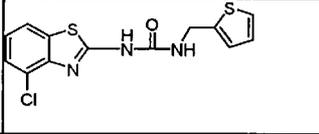
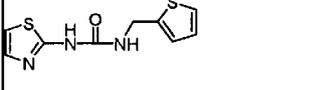
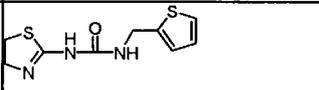
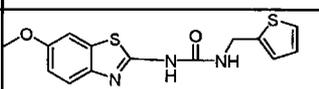
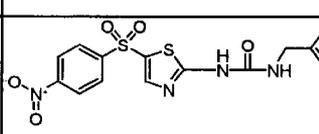
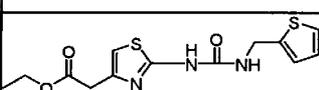
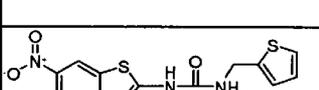
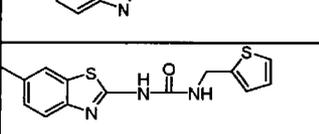
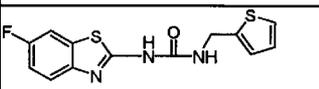
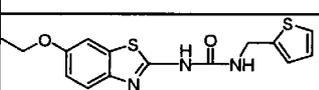
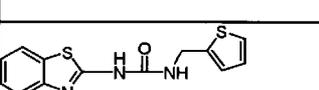
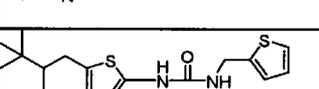
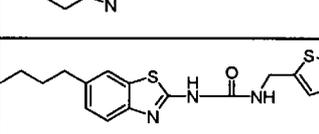
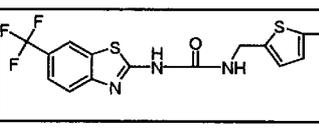
[0251] [表15]

103			552
104			702
105			576
106			721
107			671
108			482
109			346
110			358
111			374

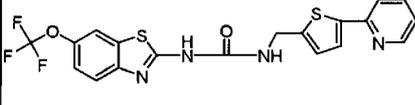
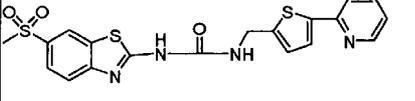
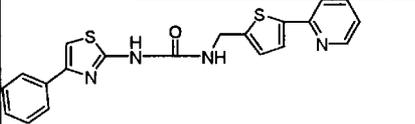
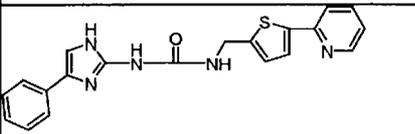
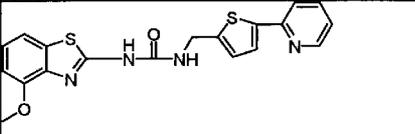
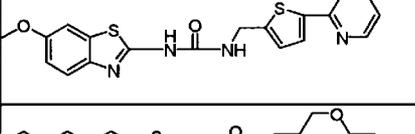
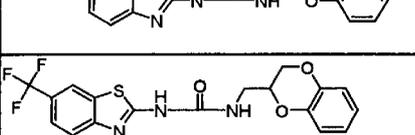
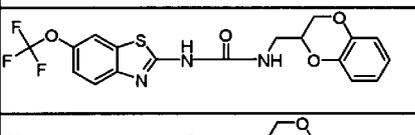
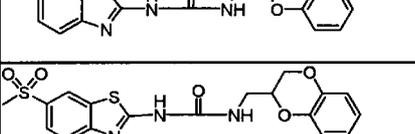
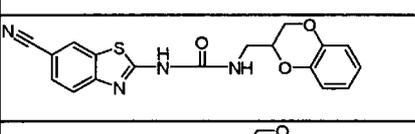
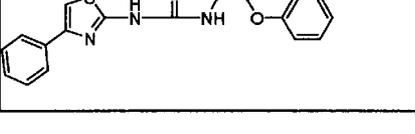
[0252] [表16]

112			368
113			346
114			306
115			324
116			368
117			315
118			316
119			317
120			299
121			304
122			320
123			446
124			320

[0253] [表17]

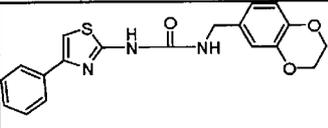
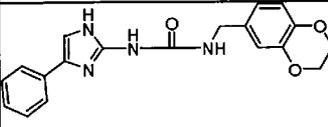
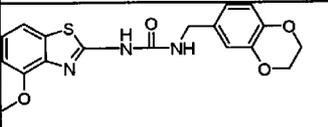
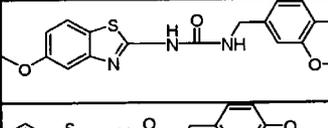
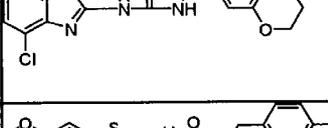
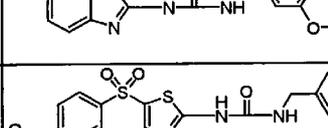
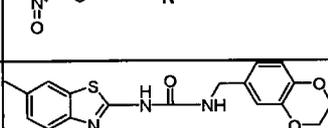
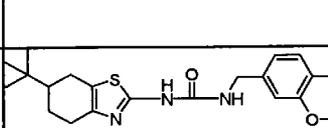
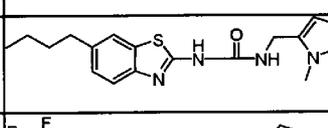
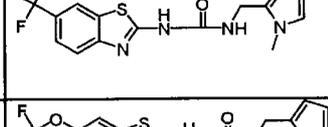
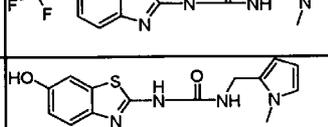
125		324
126		240
127		242
128		320
129		425
130		326
131		335
132		304
133		308
134		334
135		290
136		350
137		423
138		435

[0254] [表18]

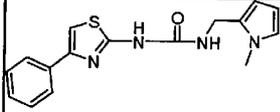
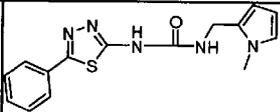
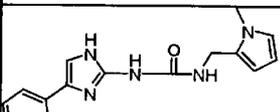
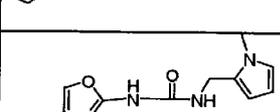
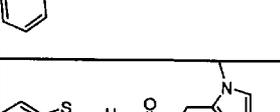
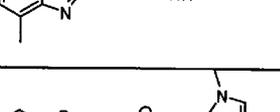
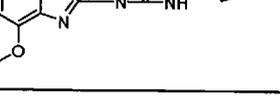
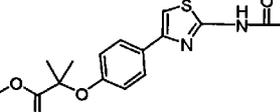
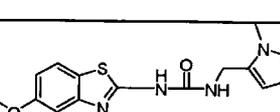
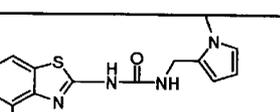
139		451
140		445
141		393
142		376
143		397
144		397
145		398
146		410
147		426
148		376
149		420
150		367
151		368

[0255] [表19]

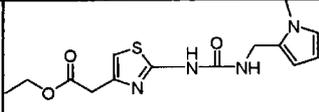
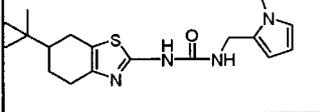
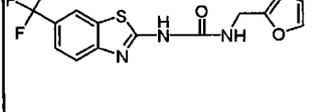
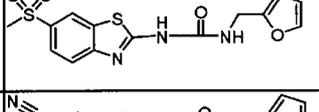
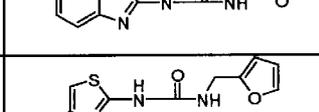
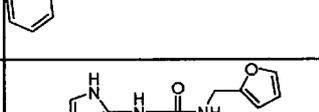
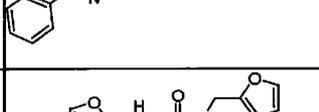
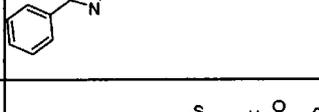
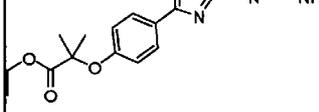
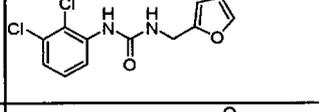
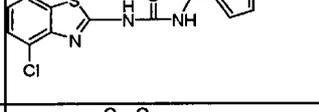
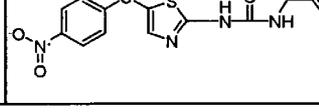
152		351
153		372
154		372
155		376
156		372
157		477
158		356
159		402
160		398
161		410
162		426
163		376
164		420
165		367

166		368
167		351
168		372
169		372
170		376
171		372
172		477
173		356
174		402
175		343
176		355
177		371
178		303

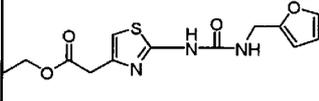
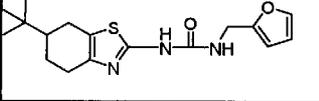
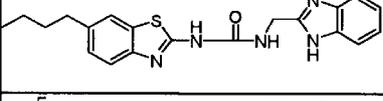
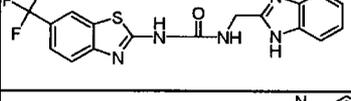
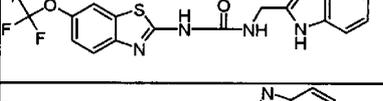
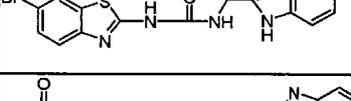
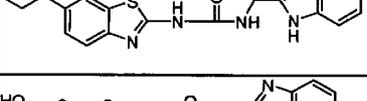
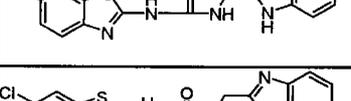
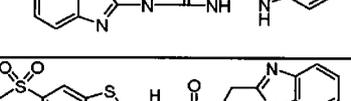
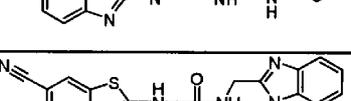
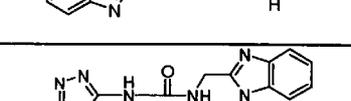
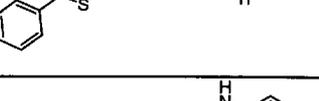
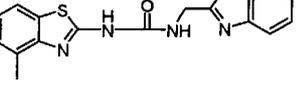
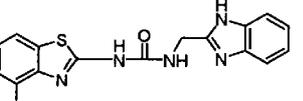
[0257] [表21]

179			313
180			314
181			296
182			297
183			301
184			316
185			443
186			317
187			321
188			317

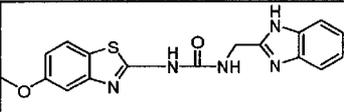
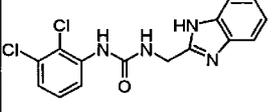
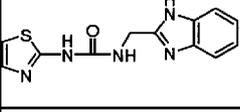
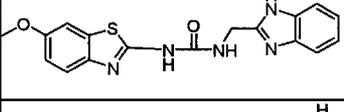
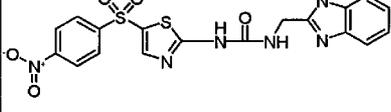
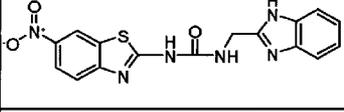
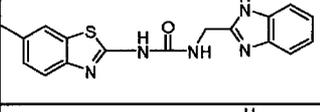
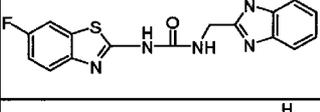
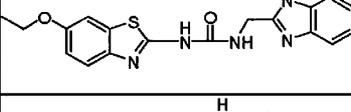
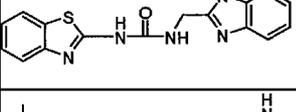
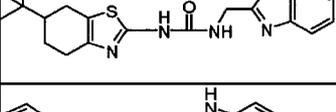
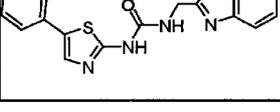
[0258] [表22]

189		323
190		347
191		342
192		352
193		299
194		300
195		283
196		284
197		430
198		285
199		308
200		409

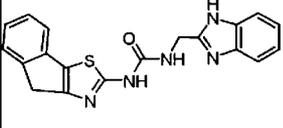
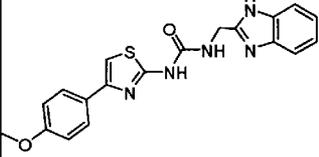
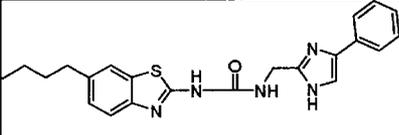
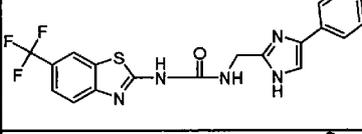
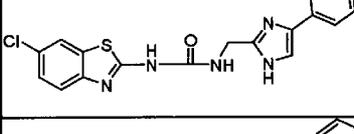
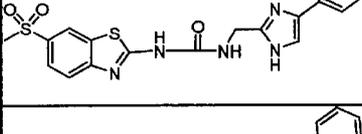
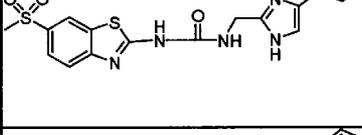
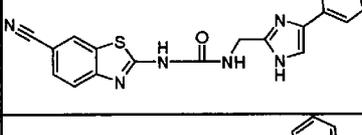
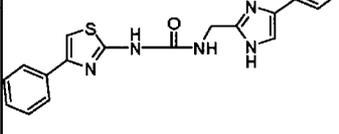
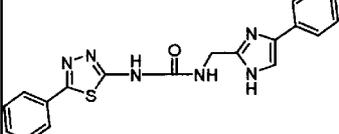
[0259] [表23]

201		310
202		334
203		380
204		392
205		408
206		403
207		380
208		340
209		358
210		402
211		349
212		351
213		338
214		354

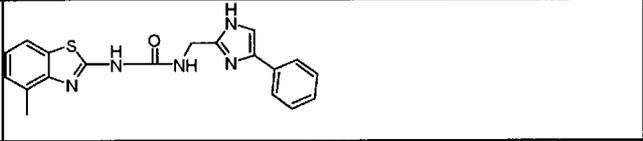
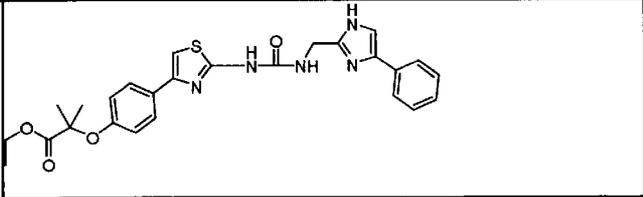
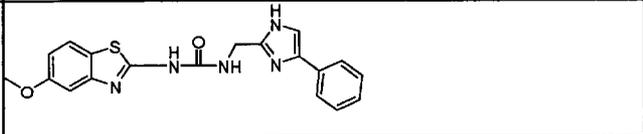
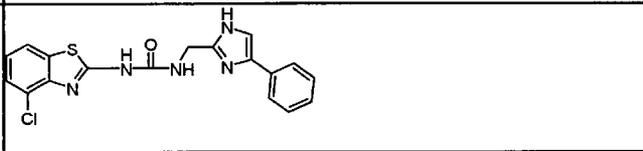
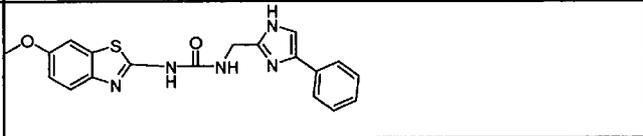
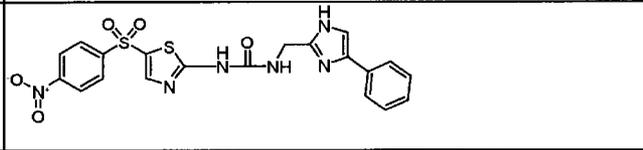
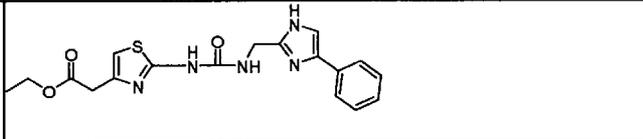
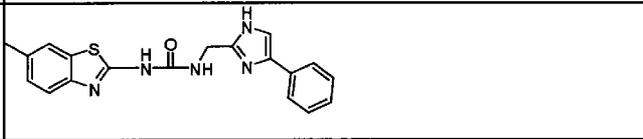
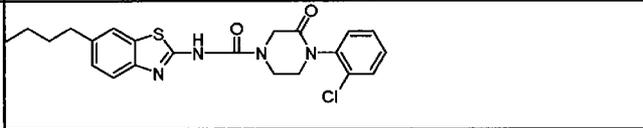
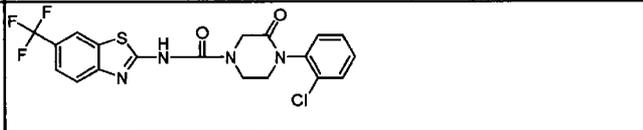
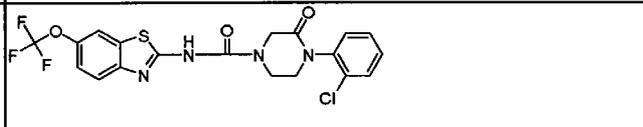
[0260] [表24]

215		354
216		335
217		274
218		354
219		459
220		369
221		338
222		342
223		368
224		324
225		384
226		350

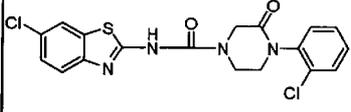
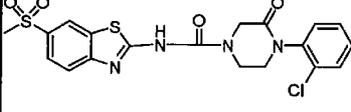
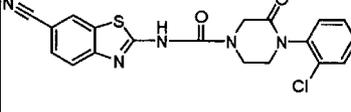
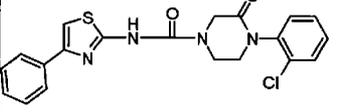
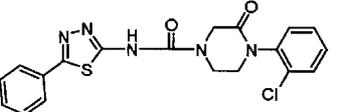
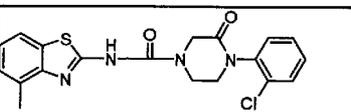
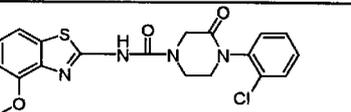
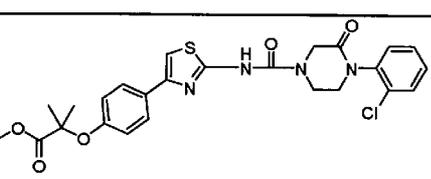
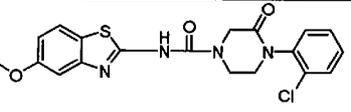
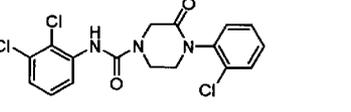
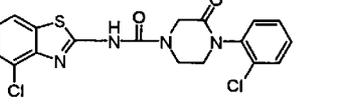
[0261] [表25]

227			362
228			380
229			406
230			418
231			384
232			428
233			428
234			375
235			376
236			377

[0262] [表26]

237			364
238			506
239			380
240			384
241			380
242			485
243			386
244			364
245			443
246			455
247			471

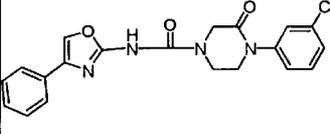
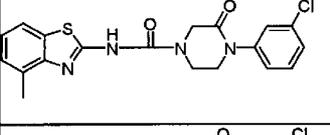
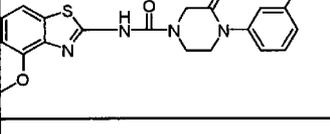
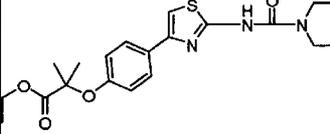
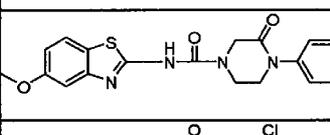
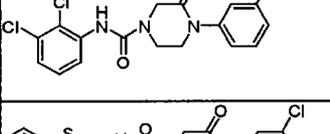
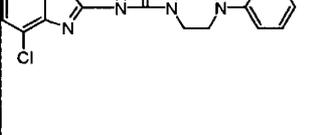
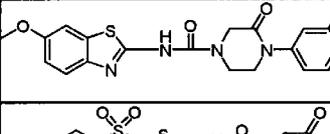
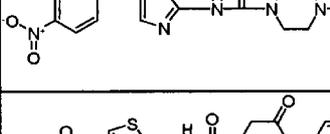
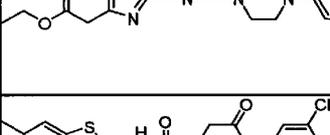
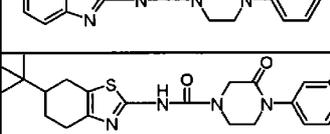
[0263] [表27]

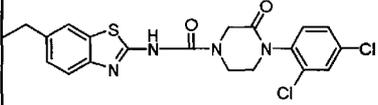
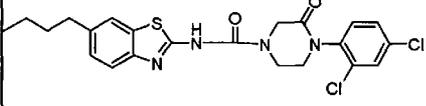
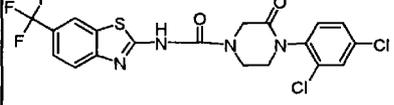
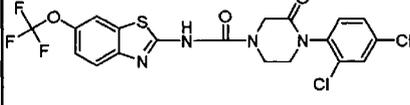
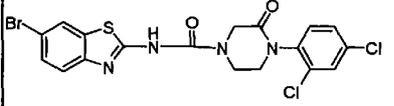
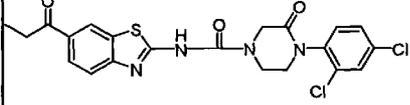
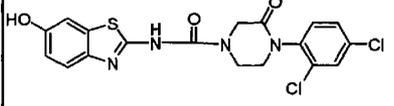
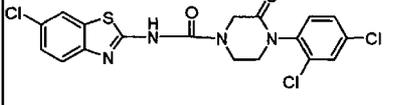
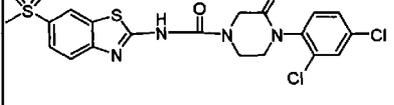
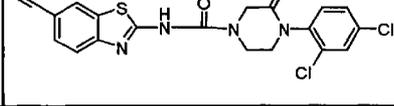
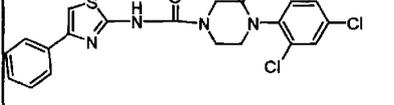
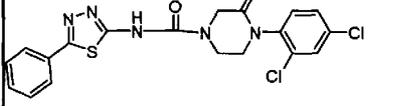
248			421
249			465
250			412
251			413
252			414
253			401
254			417
255			543
256			417
257			398
258			421

[0264] [表28]

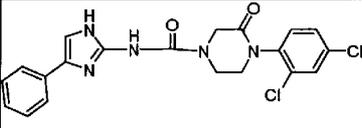
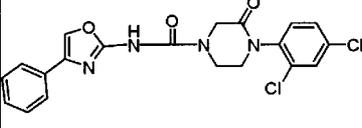
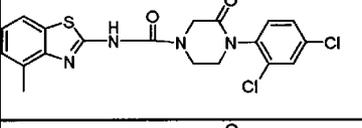
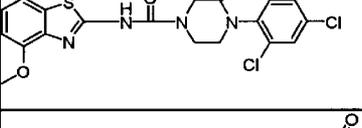
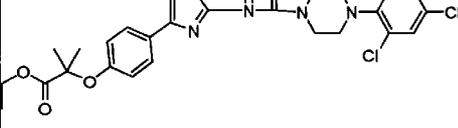
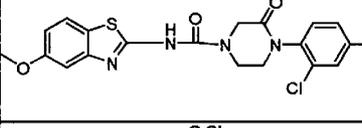
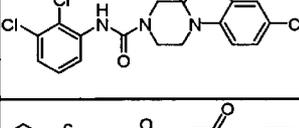
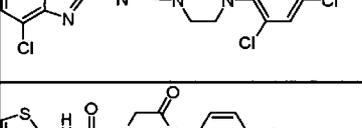
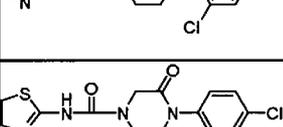
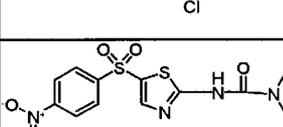
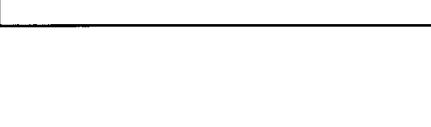
259			417
260			522
261			423
262			401
263			447
264			443
265			455
266			471
267			421
268			465
269			412
270			413
271			414

[0265] [表29]

272			397
273			401
274			417
275			543
276			417
277			398
278			421
279			417
280			522
281			423
282			401
283			447

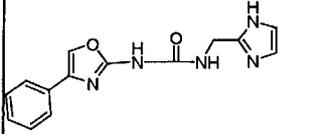
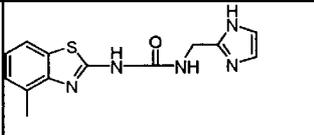
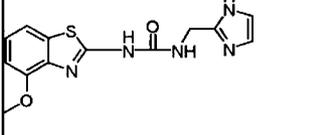
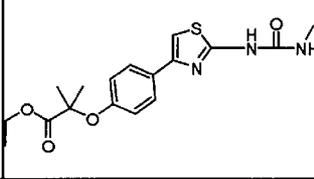
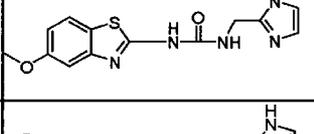
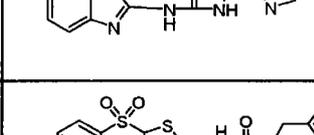
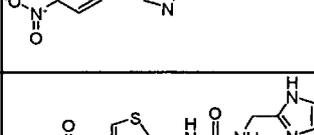
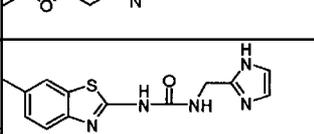
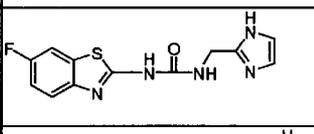
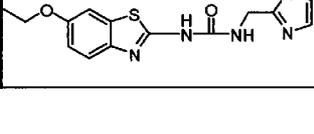
284		449
285		477
286		489
287		505
288		499
289		477
290		437
291		455
292		499
293		446
294		447
295		448

[0267] [表31]

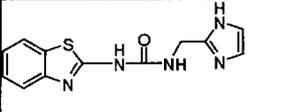
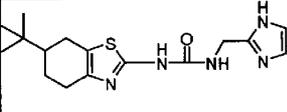
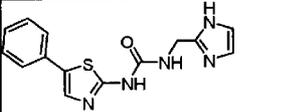
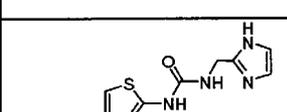
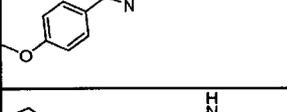
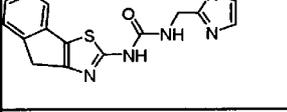
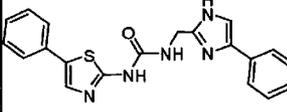
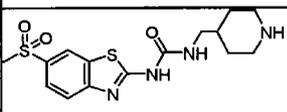
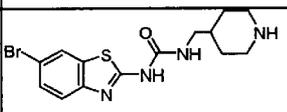
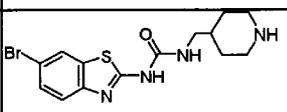
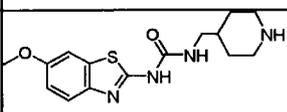
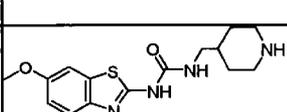
296		430
297		431
298		435
299		451
300		577
301		451
302		432
303		455
304		371
305		373
306		556

[0268] [表32]

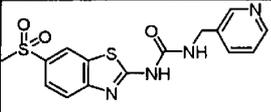
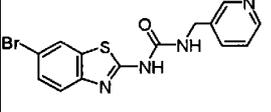
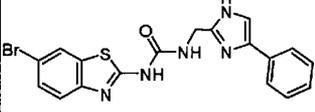
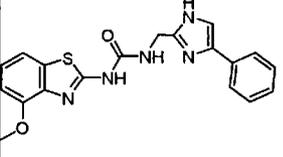
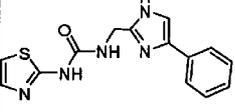
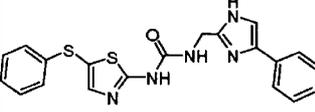
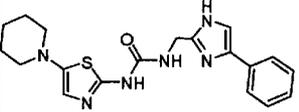
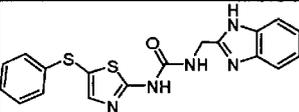
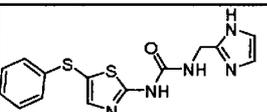
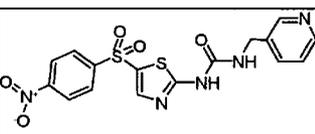
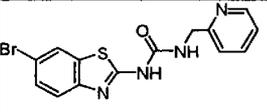
307		457
308		435
309		439
310		465
311		421
312		481
313		302
314		330
315		342
316		358
317		352
318		300
319		301

320			284
321			288
322			304
323			430
324			304
325			304
326			409
327			310
328			288
329			292
330			318

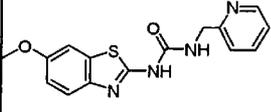
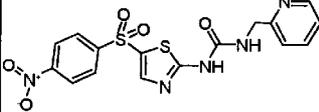
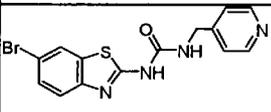
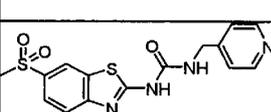
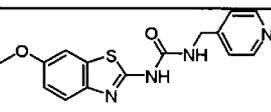
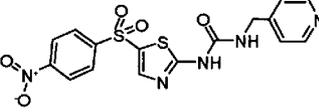
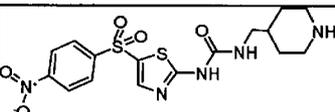
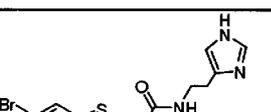
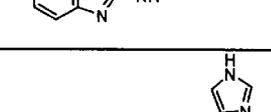
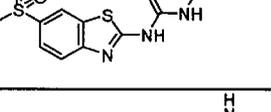
[0270] [表34]

331			274
332			334
333			300
334			330
335			312
336			376
337			369
338			369
339			369
340			321
341			321
342			321

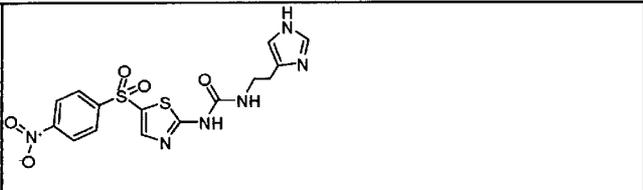
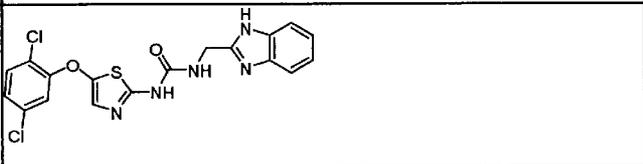
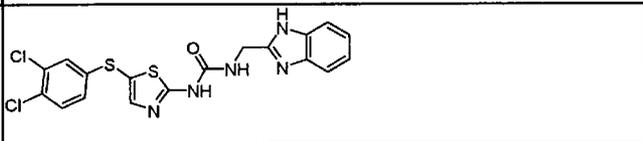
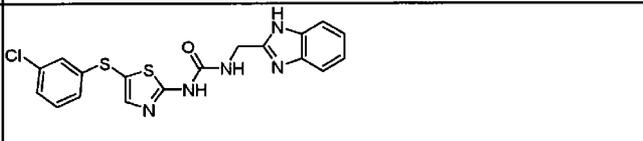
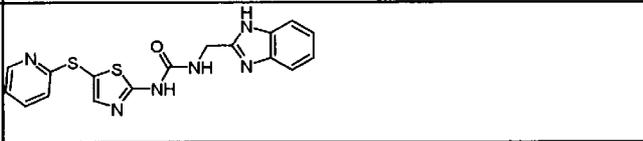
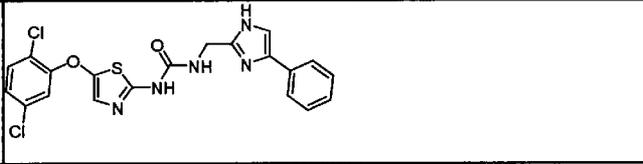
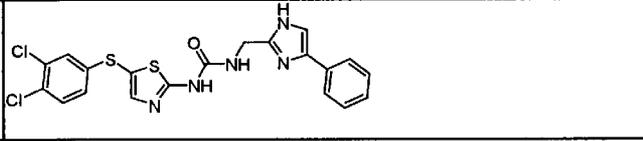
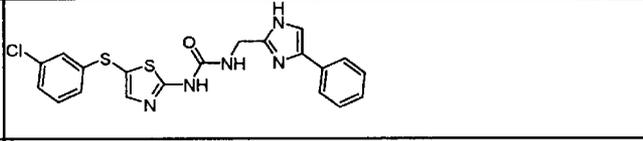
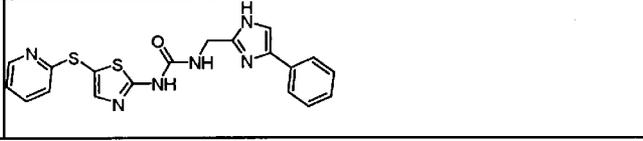
[0271] [表35]

343			363
344			363
345			428
346			380
347			300
348			408
349			383
350			382
351			332
352			420
353			363

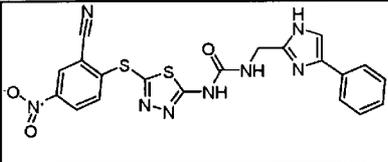
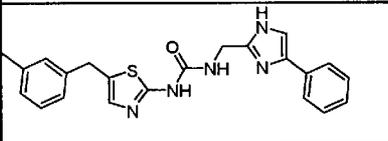
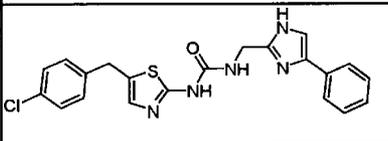
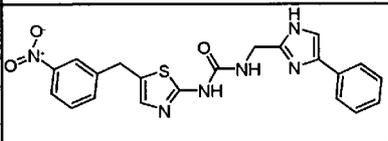
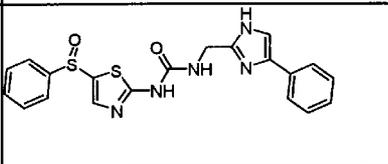
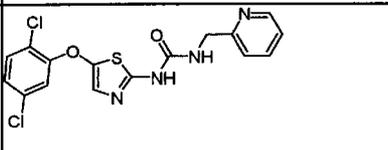
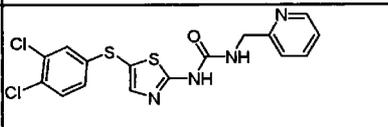
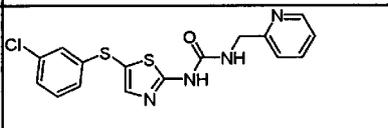
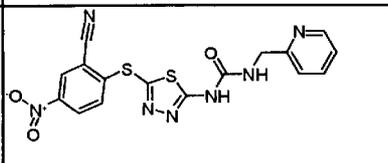
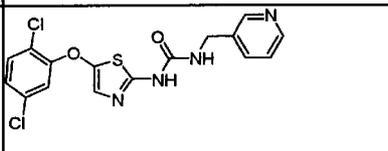
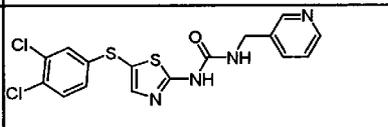
[0272] [表36]

354			315
355			430
356			363
357			363
358			315
359			420
360			426
361			366
362			366
363			318

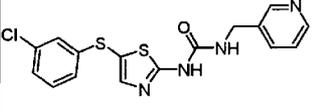
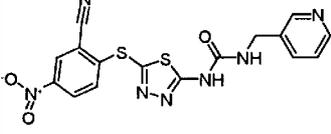
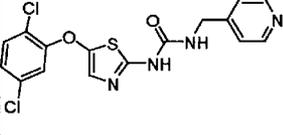
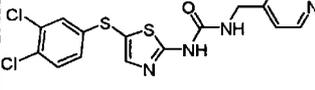
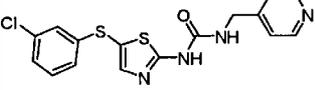
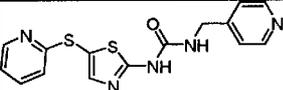
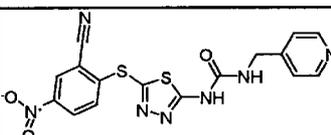
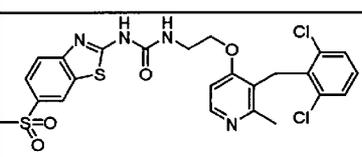
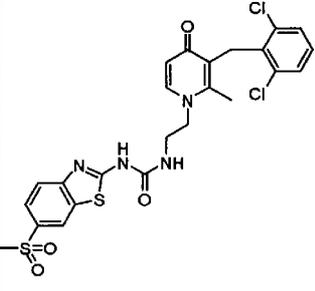
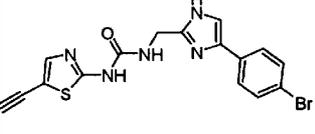
[0273] [表37]

364			423
365			434
366			450
367			416
368			383
369			453
370			460
371			476
372			442
373			409

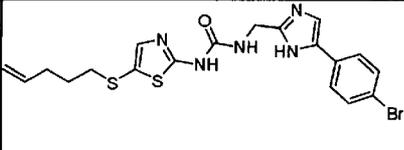
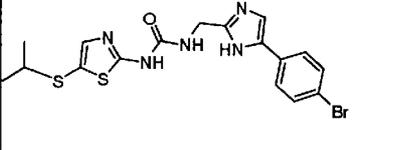
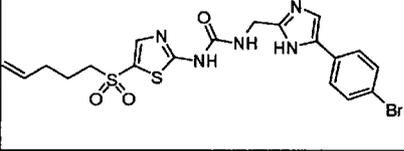
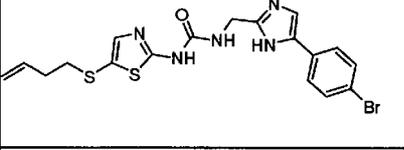
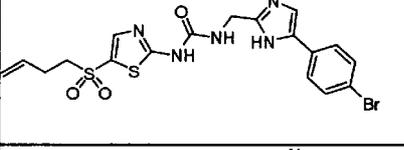
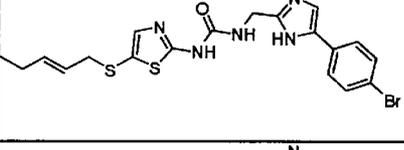
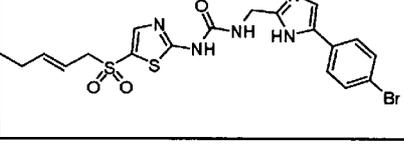
[0274] [表38]

374			479
375			404
376			424
377			435
378			424
379			395
380			411
381			377
382			414
383			395
384			411

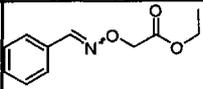
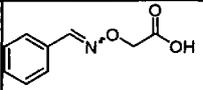
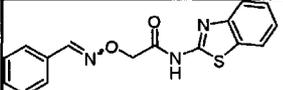
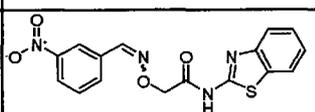
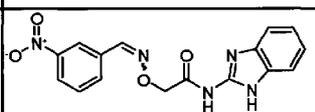
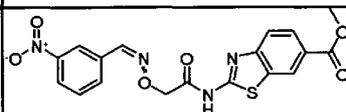
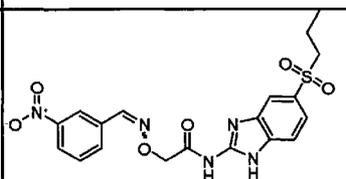
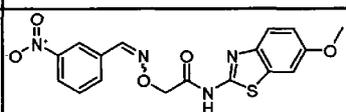
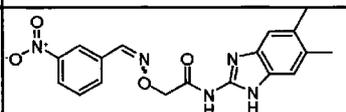
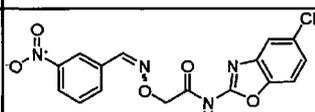
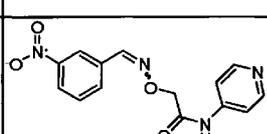
[0275] [表39]

385			377
386			414
387			395
388			411
389			377
390			344
391			414
392			565
393			565
775			402

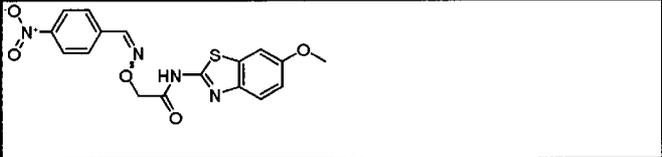
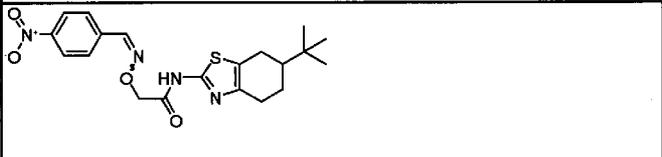
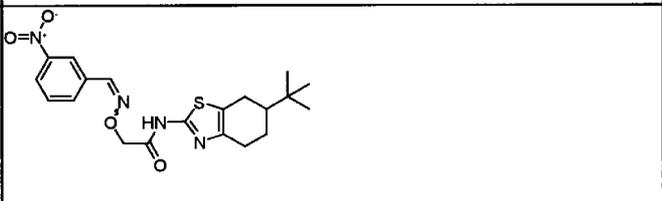
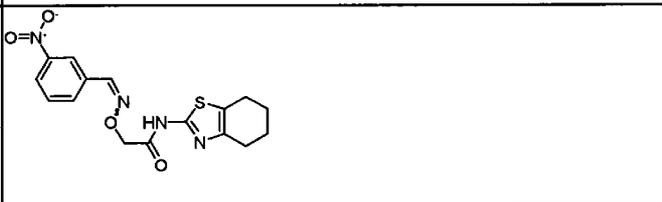
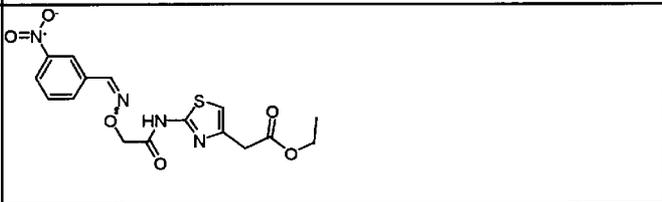
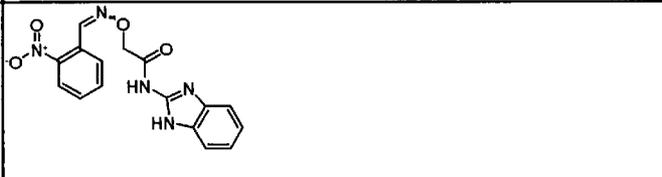
[0276] [表40]

776			478
777			452
778			478
779			478
780			478
781			478
782			478

[0277] [表41]

実施例No.	構造	[M] <sup>+</sup> (obs)	[M+H] <sup>+</sup> (obs)
394		207	
395		179	
396			312
397		356	
398			340
399			415
400			446
401			387
402			368
403			375
404			301

[0278] [表42]

405		386	
406		416	
407		416	
408		360	
409		392	
410			307
411			309
412			340

[0279] [表43]

413			387
414			415
415			343
416			395
417			357
418			369
419			385
420			317
421			335
422			379
423			327
424			310

[0280] [表44]

425			311
426			315
427			331
428			457
429			331
430			331
431			337
432			315
433			361
434			435
435			447
436			463
437			435

[0281] [表45]

438		457
439		405
440		389
441		390
442		410
443		536
444		410
445		330
446		410
447		357
448		416

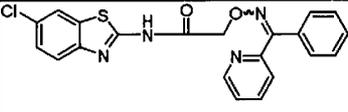
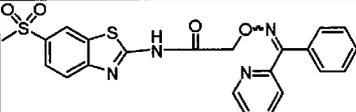
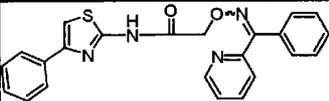
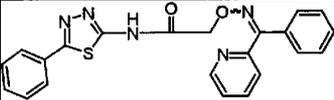
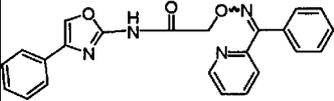
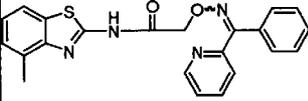
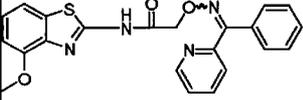
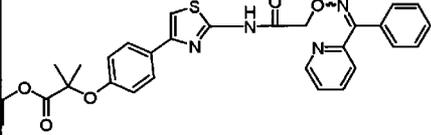
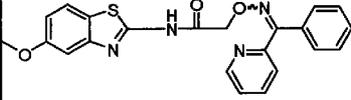
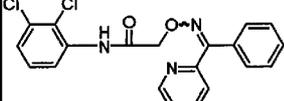
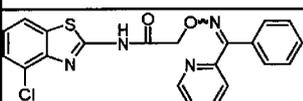
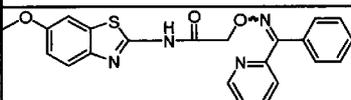
[0282] [表46]

449		437
450		393
451		440
452		428
453		440
454		456
455		388
456		405
457		450
458		398
459		386
460		402

[0283] [表47]

461		528
462		402
463		383
464		402
465		506
466		408
467		386
468		432
469		445
470		457
471		473
472		405

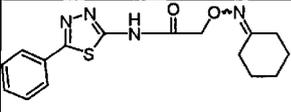
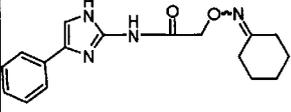
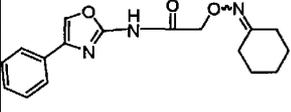
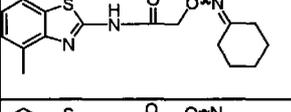
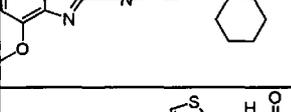
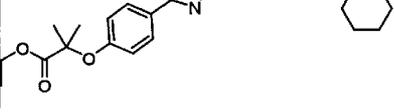
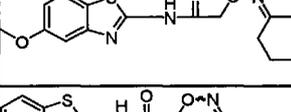
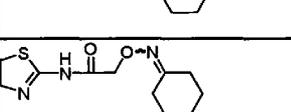
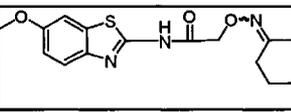
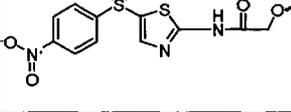
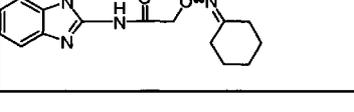
[0284] [表48]

473			423
474			467
475			415
476			416
477			399
478			403
479			419
480			545
481			419
482			400
483			423
484			419

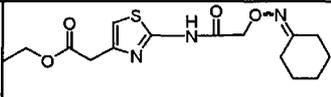
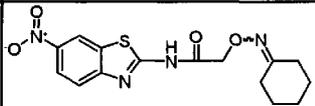
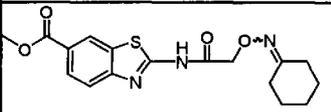
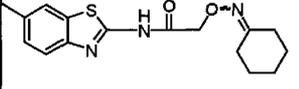
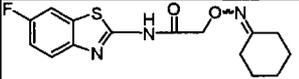
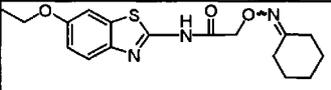
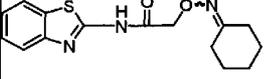
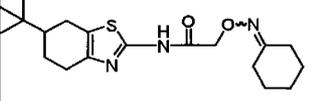
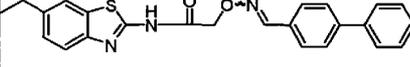
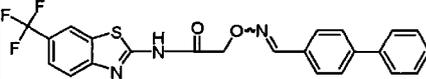
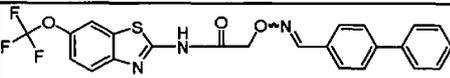
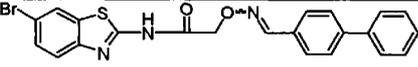
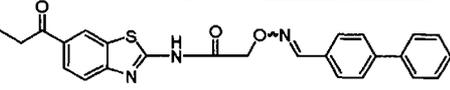
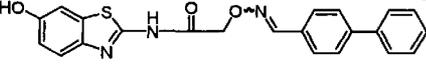
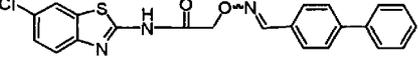
[0285] [表49]

485			524
486			425
487			403
488			449
489			360
490			372
491			388
492			381
493			360
494			320
495			338
496			382
497			330

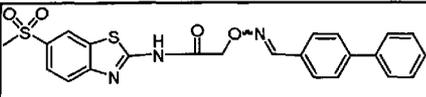
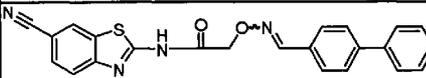
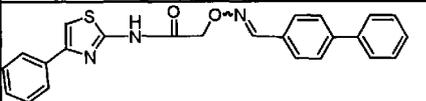
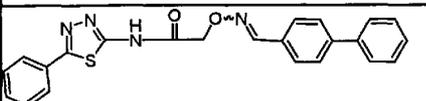
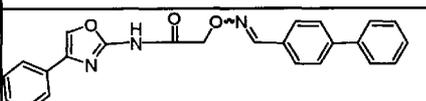
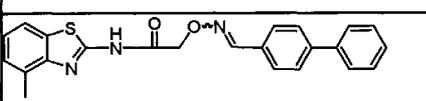
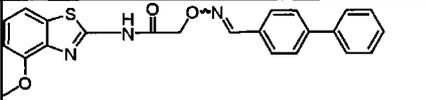
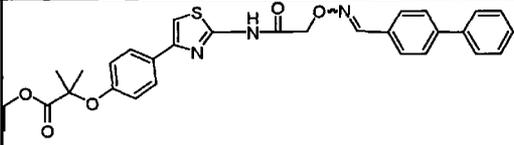
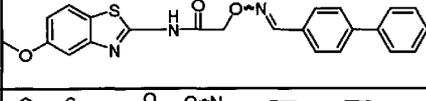
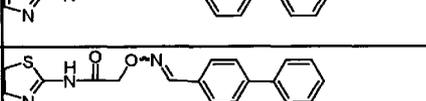
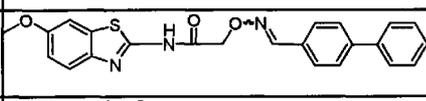
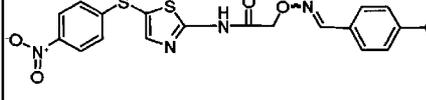
[0286] [表50]

498			331
499			313
500			314
501			318
502			334
503			460
504			334
505			338
506			254
507			256
508			334
509			439
510			287

[0287] [表51]

511		340
512		349
513		362
514		318
515		322
516		348
517		304
518		364
519		416
520		444
521		456
522		471
523		465
524		444
525		404
526		422

[0288] [表52]

527			466
528			413
529			414
530			415
531			398
532			402
533			418
534			544
535			418
536			422
537			338
538			340
539			418
540			522

[0289] [表53]

541		371
542		366
543		424
544		433
545		446
546		402
547		406
548		432
549		388
550		448
551		393
552		421
553		433
554		449
555		443

[0290] [表54]

556			421
557			381
558			399
559			443
560			390
561			391
562			392
563			379
564			395
565			521
566			395
567			376

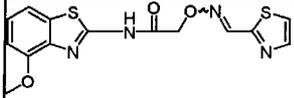
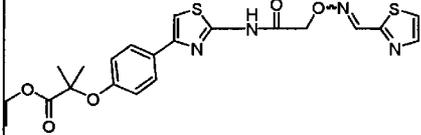
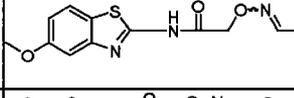
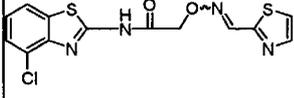
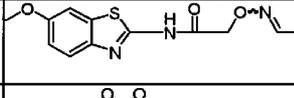
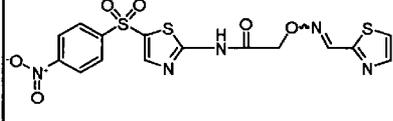
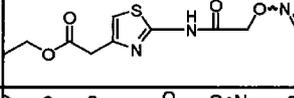
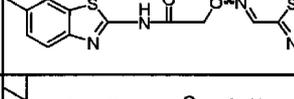
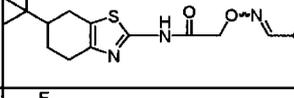
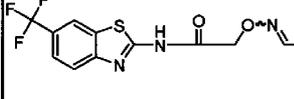
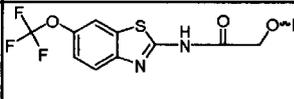
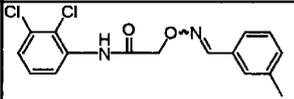
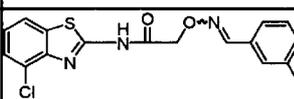
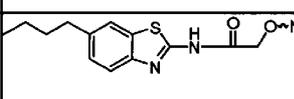
[0291] [表55]

568			315
569			317
570			395
571			500
572			348
573			401
574			423
575			383
576			409
577			365
578			365
579			425
580			429

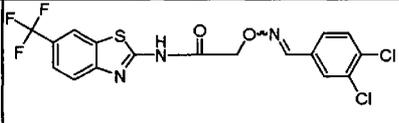
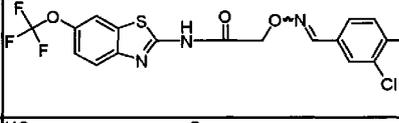
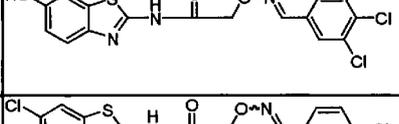
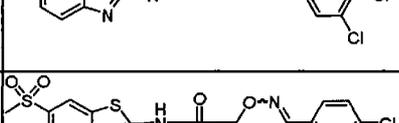
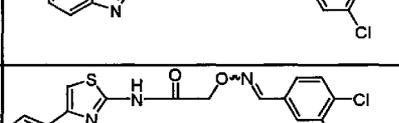
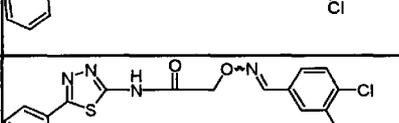
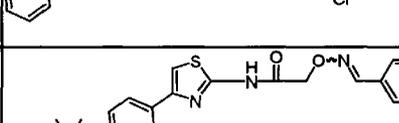
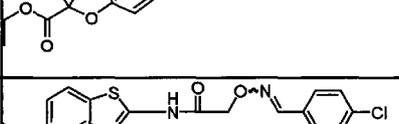
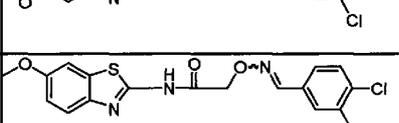
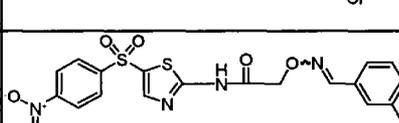
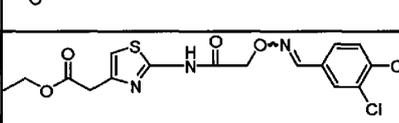
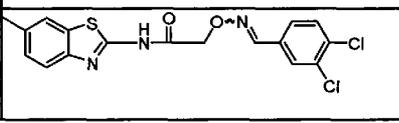
[0292] [表56]

581			396
582			440
583			373
584			395
585			496
586			398
587			375
588			387
589			402
590			335
591			353
592			396
593			345
594			346
595			333

[0293] [表57]

596			349
597			475
598			349
599			353
600			349
601			453
602			355
603			333
604			379
605			394
606			410
607			337
608			360
609			436

[0294] [表58]

610		447
611		463
612		395
613		413
614		457
615		405
616		407
617		536
618		410
619		410
620		515
621		416
622		393

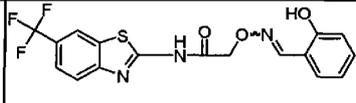
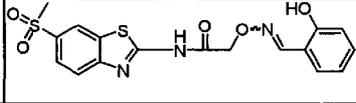
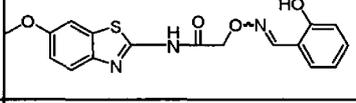
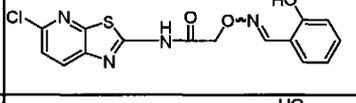
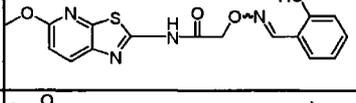
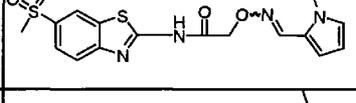
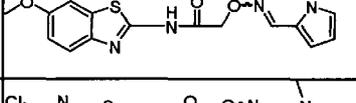
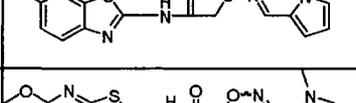
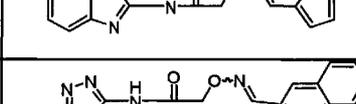
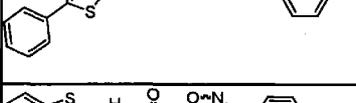
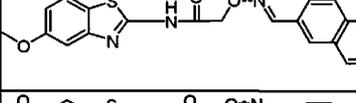
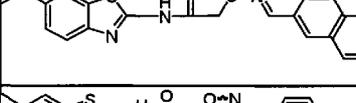
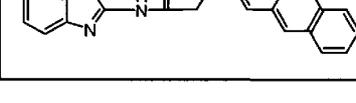
[0295] [表59]

623		440
624		398
625		410
626		426
627		358
628		376
629		420
630		368
631		369
632		356
633		372
634		498
635		372

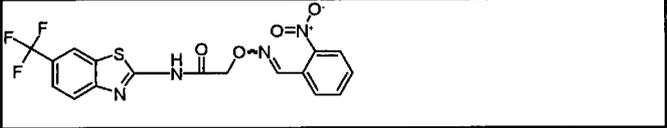
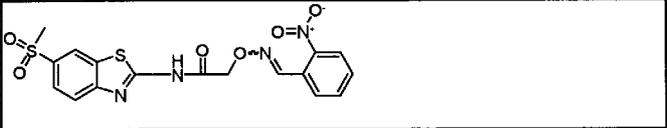
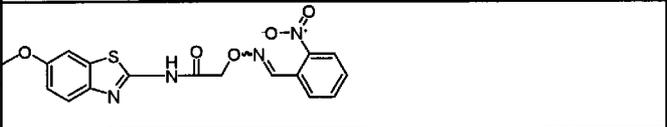
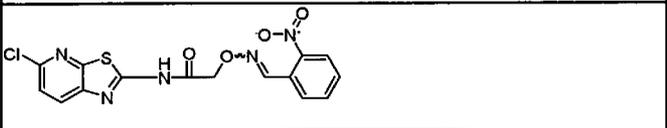
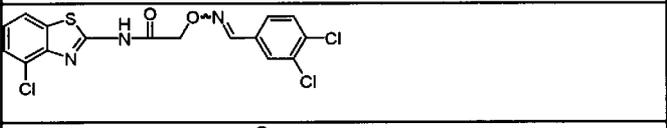
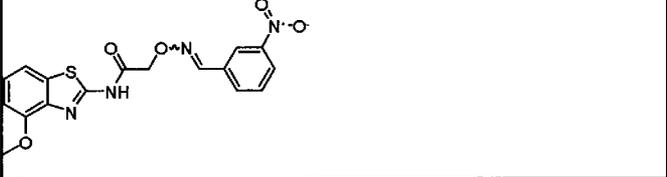
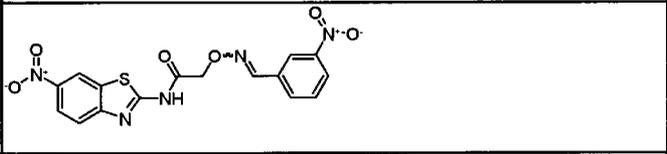
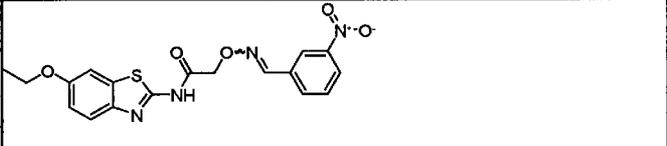
[0296] [表60]

636			376
637			372
638			477
639			378
640			388
641			356
642			386
643			402
644			457
645			413
646			407
647			363
648			424

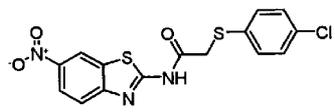
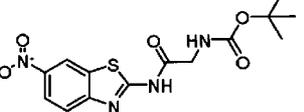
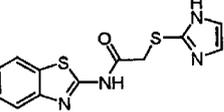
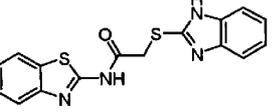
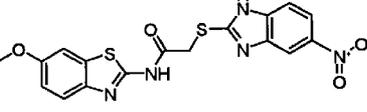
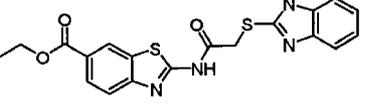
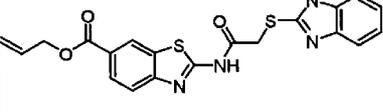
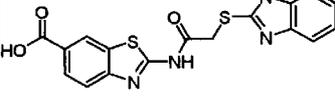
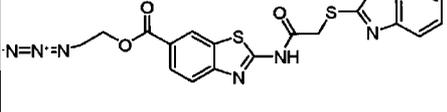
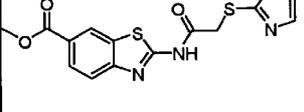
[表61]

649		396
650		406
651		358
652		363
653		359
654		393
655		345
656		350
657		346
658		389
659		376
660		392
661		392
662		392
663		376

[0297] [表62]

664			425
665			435
666			387
667			392
668			414
669			387
670			402
671			401

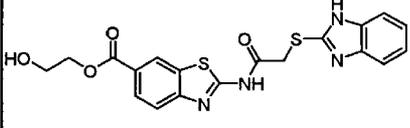
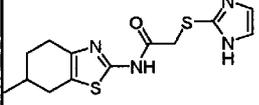
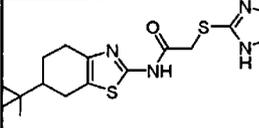
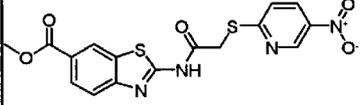
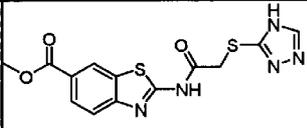
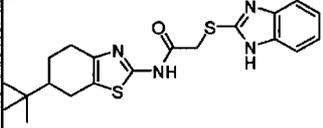
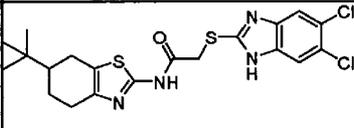
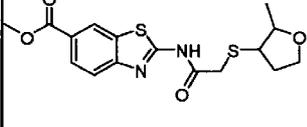
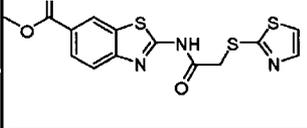
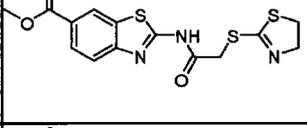
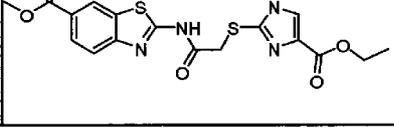
[0298] [表63]

実施例No.	構造	[M] <sup>+</sup> (obs)	[M+H] <sup>+</sup> (obs)
672			380
673			353
674			291
675			341
676			416
677			413
678			425
679			385
680			454
681			349

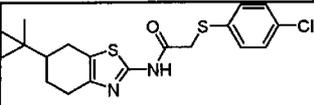
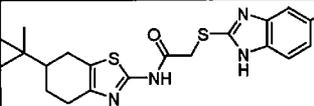
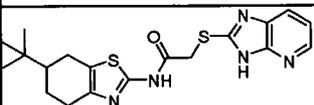
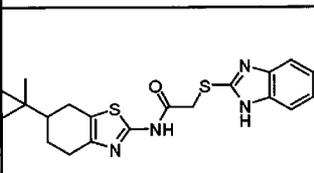
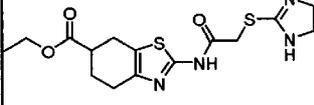
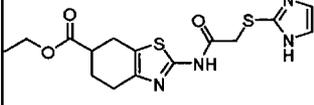
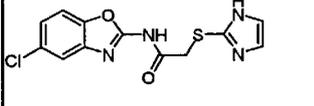
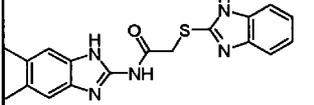
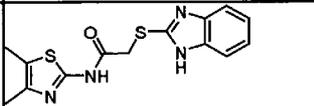
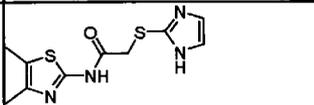
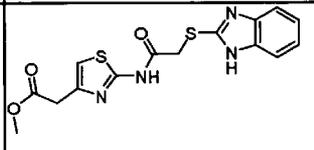
[0299] [表64]

682		479
683		345
684		359
685		400
686		393
687		399
688		376
689		414
690		428
691		470
692		467

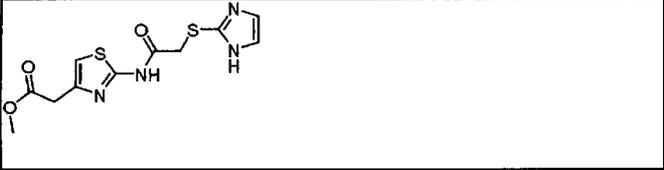
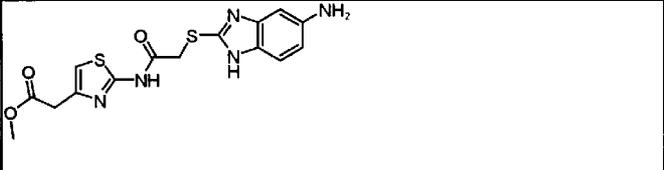
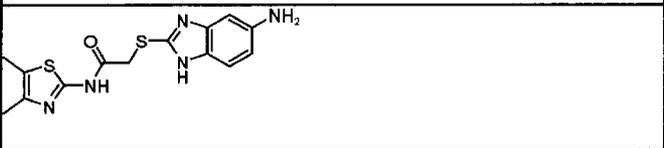
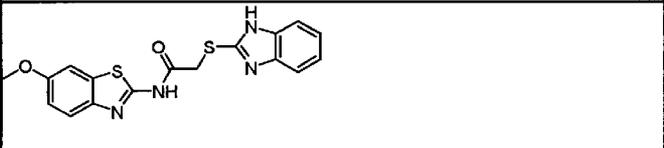
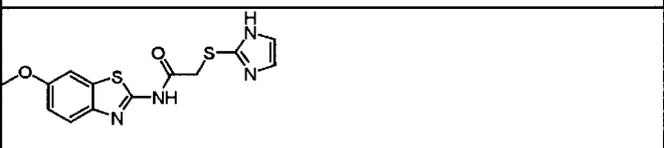
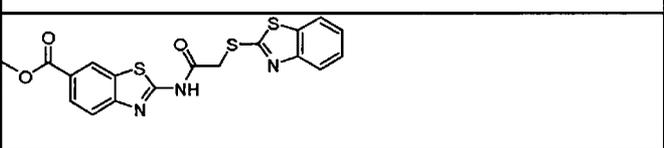
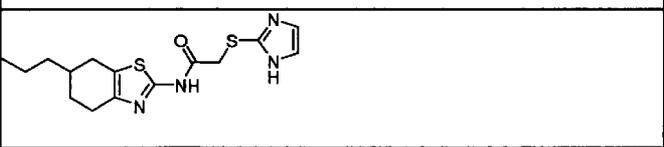
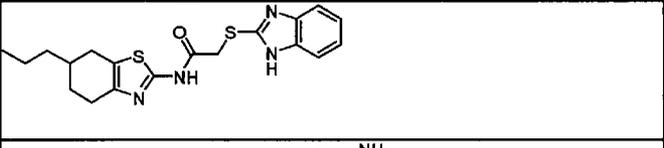
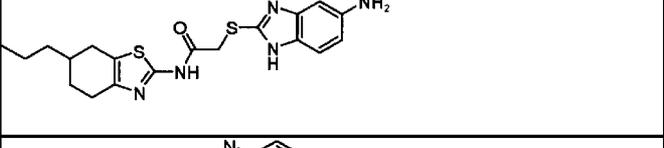
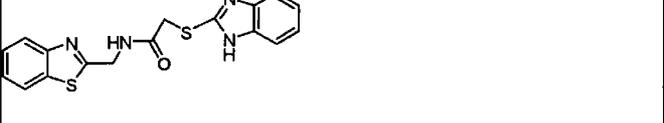
[0300] [表65]

693			429
694			309
695			351
696			405
697		349	350
698			401
699			469
700			367
701		365	366
702		367	368
703			421

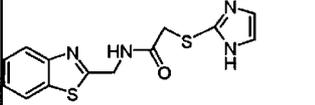
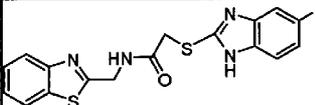
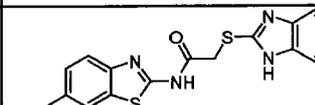
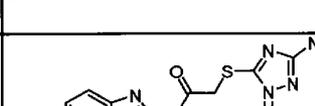
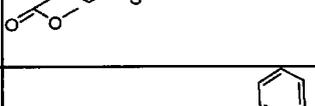
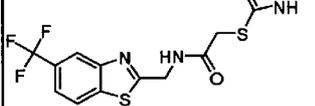
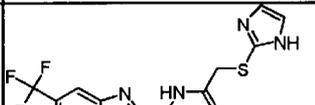
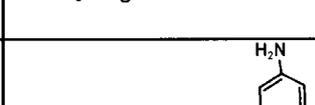
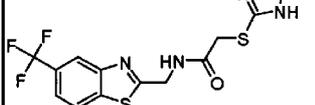
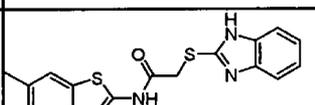
[0301] [表66]

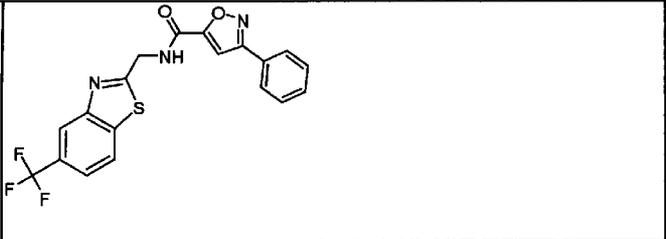
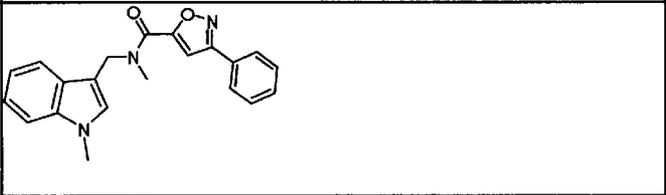
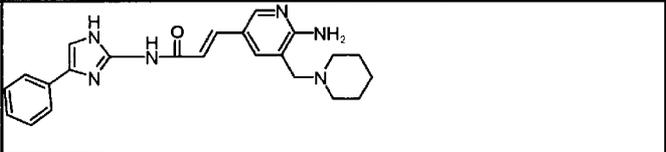
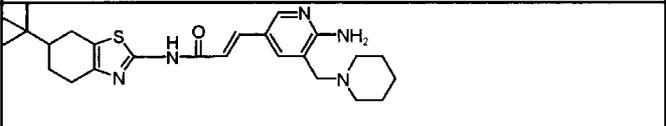
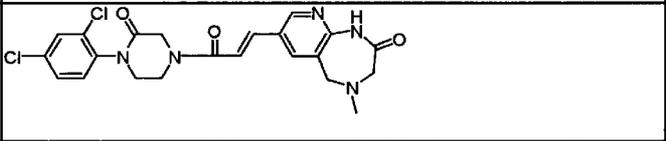
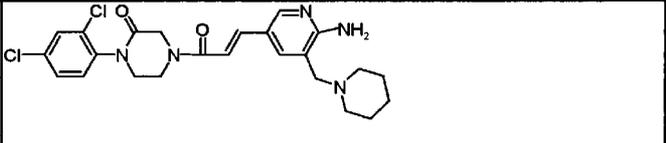
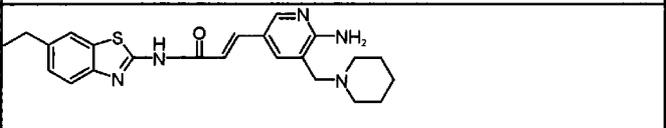
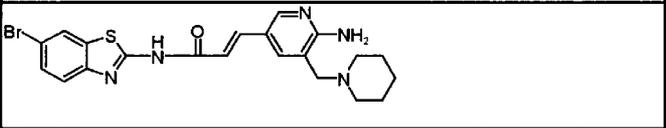
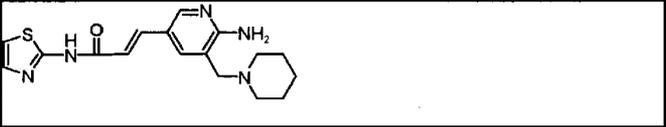
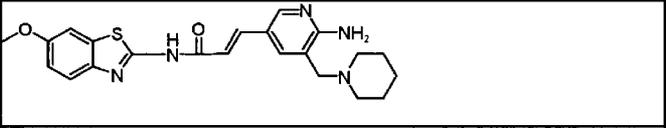
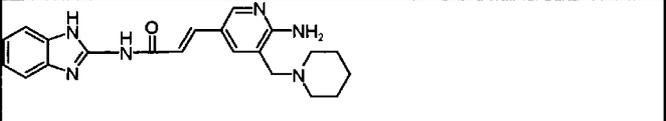
704			395
705			416
706			402
707			503
708			417
709			367
710			309
711			352
712			319
713			269
714			363

[0302] [表67]

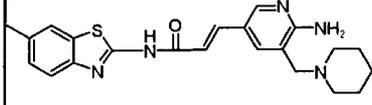
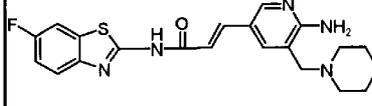
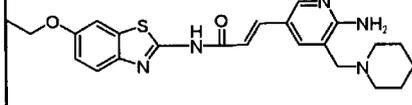
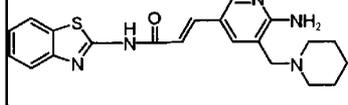
715			313
716			378
717		333	
718			371
719			321
720			416
721			302
722		336	
723			387
724			402
725			355

[0303] [表68]

726		305
727		370
728		414
729		365
730		423
731		373
732		438
733		355
734		322
735		352

736		403	
737		345	
738			403
739			454
740			474
741			488
742			422
743			472
744			344
745			424
746			377

[0305] [表70]

747			408
748			412
749			438
750			394

[0306] 肺炎連鎖球菌R6株由来のゲノムDNAの単離

肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) R6株 (ATCC49619) を血液寒天基礎培地 (ベクトン・ディッキンソン社製) で二酸化炭素5%、37°Cの条件下で18時間培養し、低速遠心によって集菌した。得られた菌体からDNeasy Tissue Kit (QIAGEN社製) を用い、添付の説明書記載の方法に従って、ゲノムDNAを調製した。

[0307] 肺炎連鎖球菌R6株由来FabK発現ベクターの構築

FabKをコードするDNAを単離するため以下のプライマーを設計した。

FabK-F. P. : 5' - GGAATTCCATATGAAAACGCGTATTACAGAA - 3'

His-FabK-R. P. : 5' - CCGCTCGAGGTCATTTCTTACAACCTCCTGT - 3'

[0308] 単離したゲノムDNAを鋳型に、前記プライマーを用いて、Pyrobest DNAPolymerase (タカラバイオ社製) でポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を添付の説明書に従い実施した。増幅したDNA断片はNdeIおよびXhoIで消化した。この断片を予めNdeIおよびXhoIで切断したベクターpET-21b (+) (Novagen社製) にDNA Ligation Kit ver. 2 (TAKARA社製) を添付の説明書の方法に従い使い、サブクローニングした。得られた組換えプラスミドを大腸菌COMPETENT high DH5α (TOYOBO社製) に添付の説明書の方法に従い導入し、形質転換体を得た。形質転換体を50 μg/mLのアンピシリンを含むLB agarプレート上にて、37°Cで一晩培養し、

アンピシリン耐性コロニーを取得した。取得したコロニーから組換えプラスミド (His-FabK/pET-21b(+)) を調製しDNA配列を確認し、SWISSPROT Accession 番号Q8DR17に登録されている肺炎連鎖球菌R6株由来FabKをコードすることを確認した。

[0309] 肺炎連鎖球菌R6株由来FabKの大腸菌発現系構築

得られたHis-FabK/pET-21b(+ )の組み換えプラスミドを大腸菌BL21 (DE3) (Novagen社製) に形質転換し、得られた形質転換体を100  $\mu$ g/mLのアンピシリンを含むSB培地 (1.2% (w/v) Bacto Tryptone、2.4% (w/v) Yeast Extract、0.5% (v/v) グリセロール、0.072M リン酸水素二カリウム、0.028M リン酸二水素カリウム含有) 5L中で600nmにおけるO. D. (吸光度) が0.6-1.0に達するまで増殖させた。最終濃度1mMのイソプロピル- $\beta$ -D-チオガラクトピラノシド (IPTG) で三時間誘導後、遠心分離機によって集菌し、菌体をリン酸緩衝食塩水 (PBS) 200mLに懸濁した後、再度、遠心分離機によって集菌し、-20°Cで凍結保存した。保存した菌体を菌体破碎バッファー (50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH8.0)、300mM塩化ナトリウム、5mMイミダゾール、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、1mMベンズアミジン、1mM  $\beta$ -メルカプトエタノール、0.1mg/mLリゾチーム含有) に懸濁し、氷上で30分インキュベートした。次に1分間の超音波処理を5-7回行い、細胞を破碎した。遠心分離 (30分間、15000rpm) とそれに続く0.22  $\mu$ mのフィルターによって超音波処理の残渣を除去し、細胞抽出液を得た。

[0310] His-tag付きFabK (His-FabK) の精製

以下の精製操作はすべて4°Cで行った。His-FabK/pET-21b(+ )の組み換え大腸菌から得られた細胞抽出液をアフィニティークロマトグラフィーで精製した。アフィニティークロマトグラフィーカラムはNi-NTA Agarose (QIAGEN社製) を担体として用い、取扱説明書に記載の方法でカラム容量30mLのカラムを作製した。平衡化バッファー (50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.0)、300mM塩化ナトリウム、5mMイミダゾール、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、1mMベンズアミジン、1mM  $\beta$ -メルカプトエタノール含有) で平衡化した後、細胞抽出液を流速1mL/minでアプライし、3カラム容量の洗浄バッファー (50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.

0)、300mM塩化ナトリウム、20mMイミダゾール、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、1mMベンズアミジン、1mMβ-メルカプトエタノール含有)で洗浄した後、溶出バッファー(50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH 8.0)、300mM塩化ナトリウム、200mMイミダゾール、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、1mMベンズアミジン、1mMβ-メルカプトエタノール含有)で溶出した。SDS-PAGEにより溶出画分を確認し、His-FabKの主要なフラクションをまとめて回収した。得られたHis-FabK溶液を透析バッファー(50mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.5)、50mM塩化アンモニウム、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、1mMベンズアミジン、1mMジチオスレイトール含有)で二時間透析し、酵素アッセイに使用した。

[0311] FabK酵素アッセイ

FabK酵素アッセイは96穴ハーフエリアプレートを用いて最終100μLの容量で実施した。FabK酵素活性は反応溶液中のNADHの減少を指標とし、340nmの吸光度( $OD_{340}$ )を測定した。基質crotonoyl-CoA(最終濃度0.05mM)、補酵素NADH(最終濃度0.1mM)および阻害物質を酵素反応液(最終100mM2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid(pH7.0)-100mM NH<sub>4</sub>Cl-1μg/mL FabK)に加え、室温で5-10分インキュベートし、反応前後の $OD_{340}$ 値より差( $\Delta OD$ )を求めた。陽性コントロールと比べて $\Delta OD$ 値が50%となる阻害物質の濃度を $IC_{50}$ 値として表した。

[0312] FabI酵素アッセイ

FabI酵素アッセイは96穴ハーフエリアプレートを用いて最終50μLの容量で実施した。FabI酵素活性は反応溶液中のNADHの減少を指標とし、340nmの吸光度( $OD_{340}$ )を測定した。基質crotonoyl-CoA(最終濃度0.25mM)、補酵素NADH(最終濃度0.4mM)および阻害物質を酵素反応液(最終濃度100mMリン酸ナトリウム(pH 7.4)-50μg/mL FabI)に加え、室温で5-10分インキュベートし、反応前後の $OD_{340}$ 値より差( $\Delta OD$ )を求めた。陽性コントロールと比べて $\Delta OD$ 値が50%となる阻害物質の濃度を $IC_{50}$ 値として表した。

[0313] 上記実施例の化合物のFabK阻害活性は以下の表に示される通りであった。

[0314] [表71]

<FabK阻害活性 IC<sub>50</sub>>

実施例No.	FabK IC50 ( $\mu$ M)
73	0.0025
80	0.010
82	0.0048
97	0.0039
108	0.0081
401	0.091
582	0.20
665	0.12
703	0.38
722	0.36
728	0.34
775	0.13
776	0.0019

上記実施例の化合物のFabKおよびFabI阻害活性は以下の表に示される通りであった。

[0315] [表72]

<FabI及びFabK阻害活性 IC<sub>50</sub>>

実施例No.	FabK IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	FabI IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
83	10	0.27
84	15	15
85	7.6	0.35
86	9.8	0.29
88	0.018	0.41
89	0.031	0.53
100	12	0.73
101	>27	41
102	28	1.4
103	>36	3.2
104	0.016	0.44
105	32	0.73
106	0.0044	0.35
107	0.0089	0.28

[0316] 抗菌活性測定

最小発育阻止濃度(MIC)はNCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)の勧告に準じた微量液体希釈法により測定した。MIC測定には当研究所保存の以下の菌株を使用した:Streptococcus pneumoniae 197(S. pneumoniae IP692)。2%ウマ溶血液添加Cation-adjusted Mueller-Hinton培地に試験菌株を約 $5 \times 10^5$  CFU/mLとなるように接種し、35°Cで20-24時間培養後、発育を抑制する最小薬物濃度をMICと判定した。

[0317] 上記実施例化合物のStreptococcus pneumoniae 197(S. pneumoniae IP692)に対する抗菌活性は以下の表に示される通りであった。

[0318] [表73]

## &lt; 抗菌活性 &gt;

実施例No.	MIC 197_MH- 2%LHB (ug/mL)
73	0.125-0.25
80	>32
82	16
97	1
108	0.5
401	16
582	>32
665	16
703	>32
722	32
728	>32
775	4
776	2
778	0.125
780	0.125

## 請求の範囲

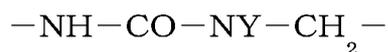
[1] 下記式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物:

[化1]



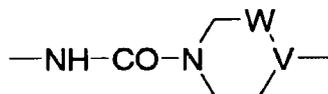
[式中、

Zは、

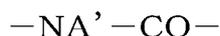
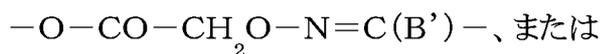


(ここで、Yは水素原子またはメチル基を表す)、

[化2]



(ここで、VはCHまたは窒素原子を表し、WはC=Oまたは $-CH_2-$ を表す)、

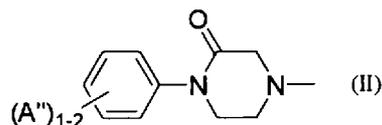


を表し、

上記において、

A'は、水素原子またはC1-6アルキル基を表すか、または隣接する窒素原子およびAと一緒に下記式(II):

[化3]



(ここで、A''は水素原子またはハロゲン原子を表す)

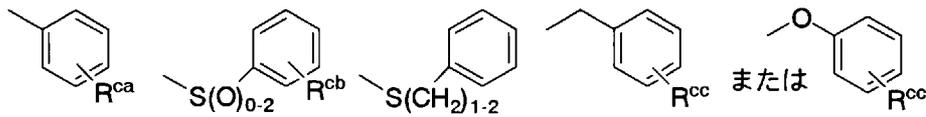
を表し、

B'は水素原子または2-ピリジル基を表すか、または隣接する=CおよびBと一緒にシクロヘキシリデンを表す。



−6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1−6アルキルオキシカルボニル基、C1−6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1−6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1−6アルキルチオ基、C2−6アルケニルチオ基、C2−6アルキニルチオ基、C1−6アルキルスルホニル基、C2−6アルケニルスルホニル基、C2−6アルキニルスルホニル基、C1−6アルキルスルフィニル基、C2−6アルケニルスルフィニル基、C2−6アルキニルスルフィニル基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ニトロピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化5]



(ここで、

$R^{ca}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1−6アルキル基、C1−6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ を表し、

$R^{cb}$ は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、C1−6アルキルオキシカルボニル基、または $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、

$R^{cc}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1−6アルキル基、またはニトロ基を表す)を表し、

$R^d$ は、水素原子またはフェニル基、 $-\text{SO}_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に一〜二個の $R^e$ 基を有していてもよく、ここで $R^e$ は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表す)を表す。

Bは、

ナフチル基、

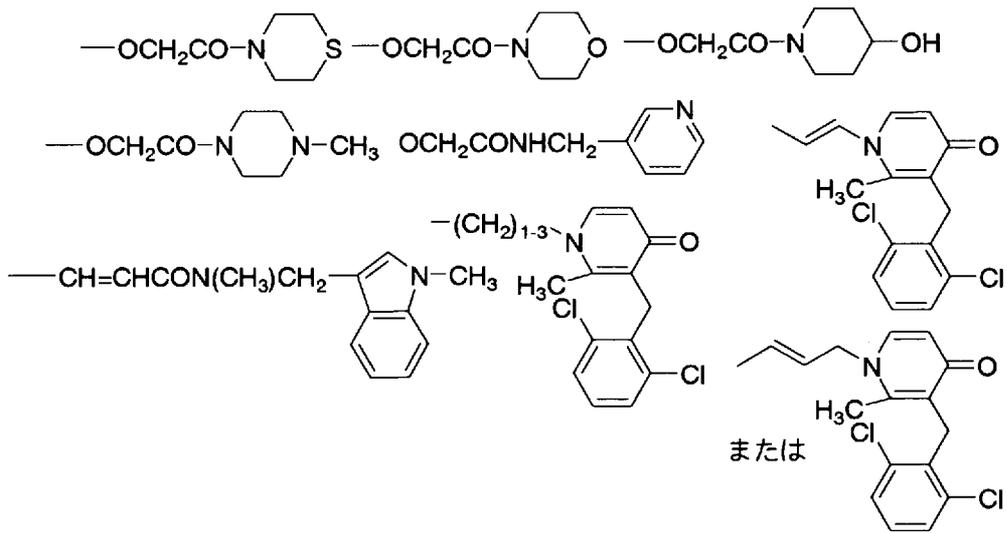
C1−6アルキルオキシカルボニルアミノメチル基、

$-\text{CH}_2-\text{S}-R^k$ 基、または

$-\text{CH}_2-\text{O}-R^l$ 基、

[化6]





を表す)、

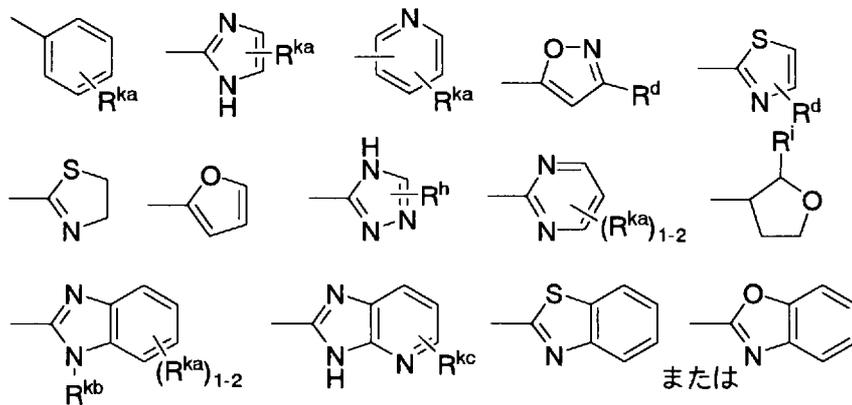
$R^h$ は、水素原子またはアミノ基を表し、

$R^i$ は、水素原子またはC1-6アルキル基を表し、

$R^j$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはトリフルオロメチル基を表し、

$R^k$ 基は、

[化8]



(ここで、 $R^{ka}$ 基は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、 $-SO_3H$ 基、またはC1-6アルキルオキシカルボニル基を表し、

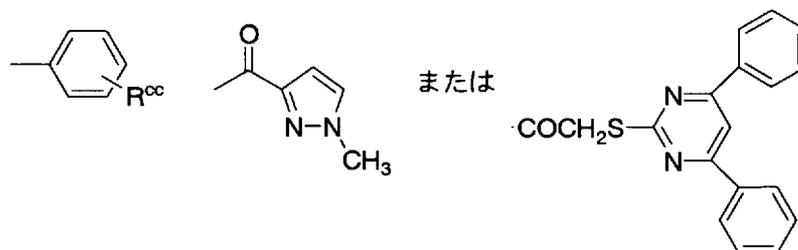
$R^{kb}$ 基は、水素原子またはアセチル基を表し、

R<sup>kc</sup>基は、水素原子またはニトロ基を表す)

を表し、

R<sup>l</sup>基は、

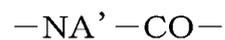
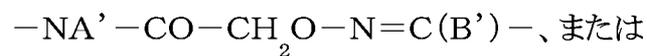
[化9]



を表す]。

[2] 前記式(I)において、

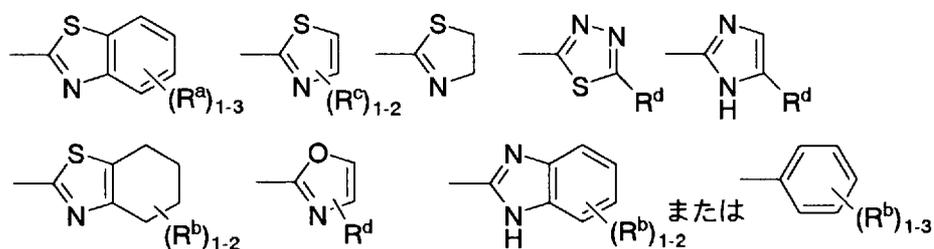
Zが、



を表し、

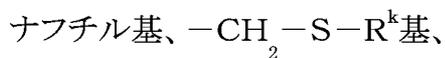
Aが、

[化10]

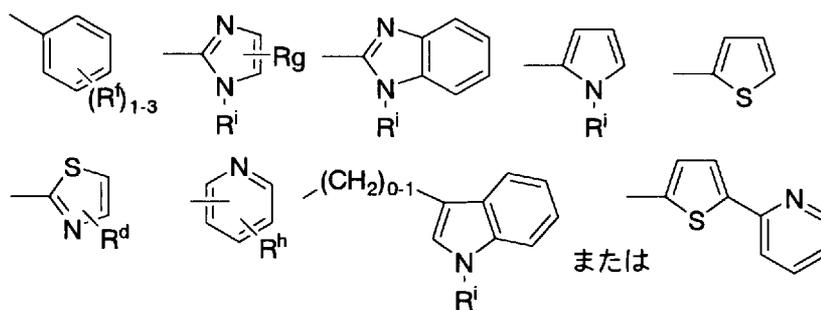


を表し、

Bが、



[化11]



を表す、請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[3] 下記式(Ia)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物：

[化12]



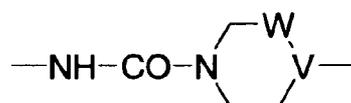
[式中、

$Z^a$ は、



(ここで、Yは水素原子またはメチル基を表す)、または

[化13]



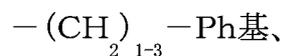
(ここで、VはCHまたは窒素原子を表し、WはC=Oまたは $-CH_2-$ を表す)を表す。

$A^a$ は、

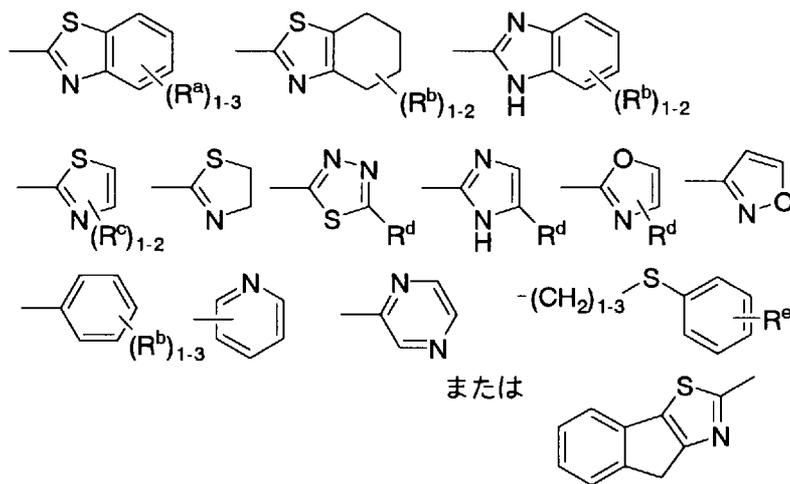
水素原子、

C1-6アルキル基、

ヒドロキシC1-6アルキル基、



[化14]



を表し、

上記において、

$R^a$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシル基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、または $-\text{COOCH}_2\text{N}_2$ を表し、

$R^b$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ を表し、

$R^c$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ニトロピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

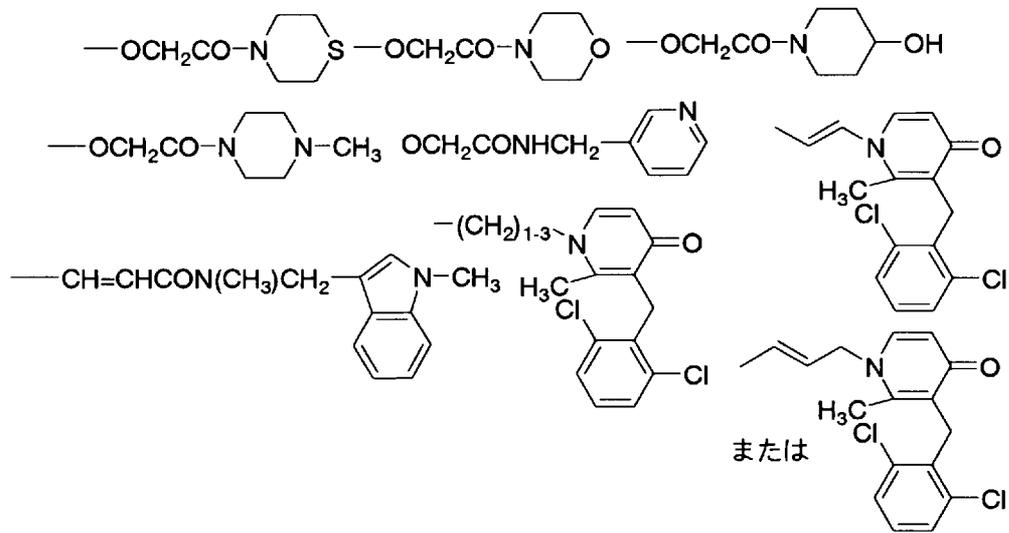
[化15]



上記において、

R<sup>f</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R<sup>g</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはフェニル基を表し、該フェニル基はR<sup>ga</sup>にて一〜三個置換されていてもよく(ここで、R<sup>ga</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CONHPh$ 、 $-OCH_2CONHCH_2Ph$ 、 $-OCH_2CONHCH_3$ 、フェニルC1-6アルキル基、  
[化17]



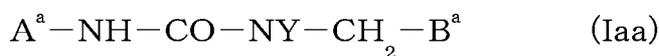
を表す)、

R<sup>h</sup>は水素原子またはアミノ基を表し、

R<sup>i</sup>は水素原子またはC1-6アルキル基を表し、

R<sup>j</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはトリフルオロメチル基を表す]。

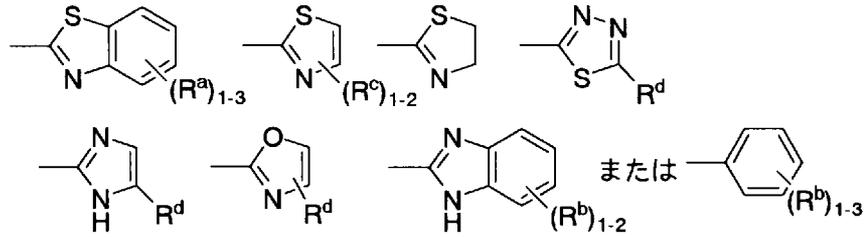
[4] 下記式(Iaa)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物:



[式中、

A<sup>a</sup>は、

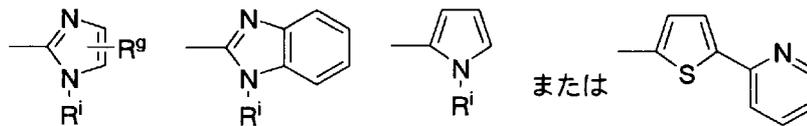
[化18]



を表し、

$R^a$ は、

[化19]



を表し、

$R^g$ は水素原子またはメチル基を表し、

上記において、

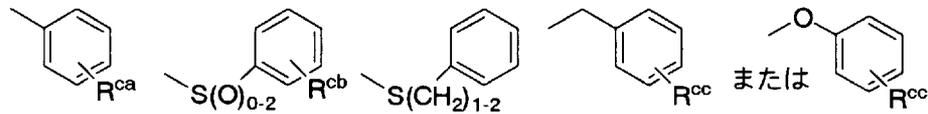
$R^h$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシ基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、または $-COOCH_2CH_2NH$ を表し、

$R^i$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

$R^g$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-

6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化20]



(ここで、 $R^{ca}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ を表し、

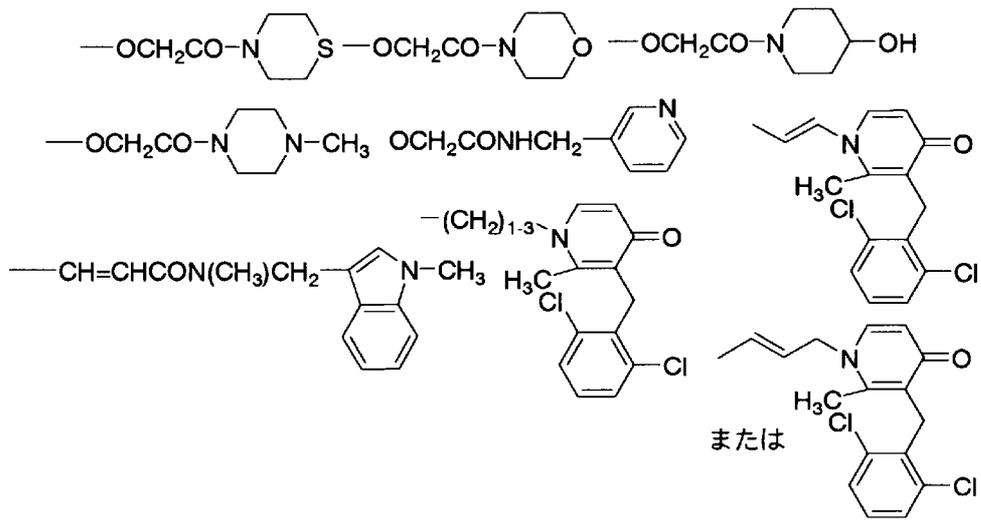
$R^{cb}$ は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、

$R^{cc}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表す)を表し、

$R^d$ は、水素原子、または、フェニル基、 $-\text{SO}_{(0-2)}$ フェニル基(該フェニル基上に、一〜二個の $R^e$ 基を有していてもよく、ここで $R^e$ は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表す)を表し、

$R^f$ は、水素原子、ハロゲン原子、またはフェニル基を表し、該フェニル基は $R^{ga}$ にて一〜三個置換されていてもよく(ここで、 $R^{ga}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHPh}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、

[化21]



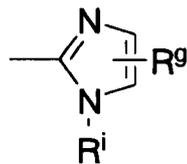
を表す)、

R<sup>i</sup>は、水素原子またはC1-6アルキル基を表す。]

[5] 前記式 (Iaa) において、

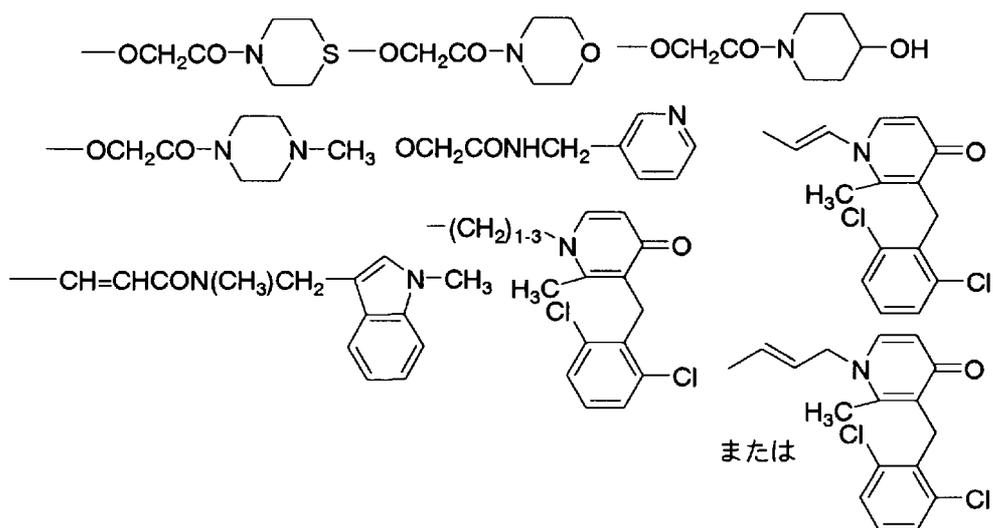
B<sup>a</sup>が、

[化22]



(ここで、R<sup>g</sup>はフェニル基を表し、該フェニル基はR<sup>ga</sup>にて一〜三個置換されていてもよく(ここで、R<sup>ga</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチルオキシ基、カルバモイルメチルオキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニルエチル基、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CONHPh$ 、 $-OCH_2CONHCH_2Ph$ 、 $-OCH_2CONHCH_3$ 、

[化23]

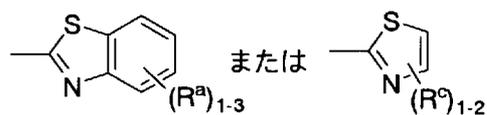


を表す)を表す、請求項4に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[6] 前記式 (Iaa) において、

A<sup>a</sup>が、

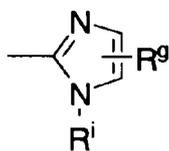
[化24]



を表し、

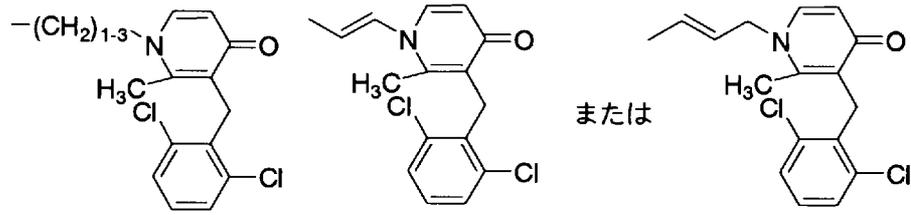
B<sup>a</sup>が、

[化25]



(ここで、R<sup>g</sup>はフェニル基を表し、該フェニル基がR<sup>ga</sup>にて一個置換されており(ここで、R<sup>ga</sup>は、

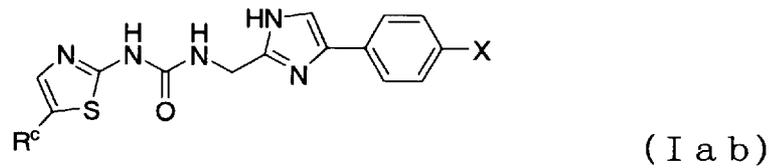
[化26]



を表す)を表す、請求項4に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[7] 下記式 (Iab) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物:

[化27]

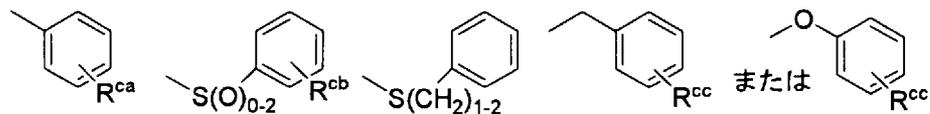


[式中、

Xはハロゲン原子を表し、

R<sup>c</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化28]



(ここで、R<sup>ca</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または  $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$  を表し、これら基は置換基を有していてもよく、

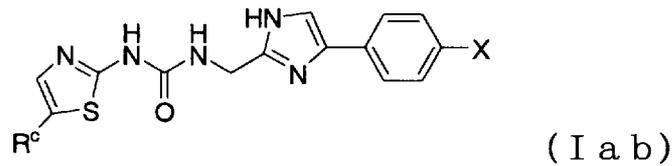
R<sup>cb</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHを表し、これら基は置換基を有していてもよく、

R<sup>cc</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表し、これら基は置換基を有していてもよい。）

を表す]。

[8] 下記式 (Ia b) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物:

[化29]



[式中、

Xはハロゲン原子を表し、

R<sub>c</sub>は、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基を表し、これら基は置換基を有していてもよい。]

[9] 下記式 (Ib) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物:

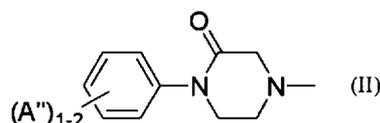
[化30]



[式中、

A'は、水素原子またはC1-6アルキル基を表すか、または隣接する窒素原子およびA<sup>b</sup>と一緒に下記式 (II) :

[化31]

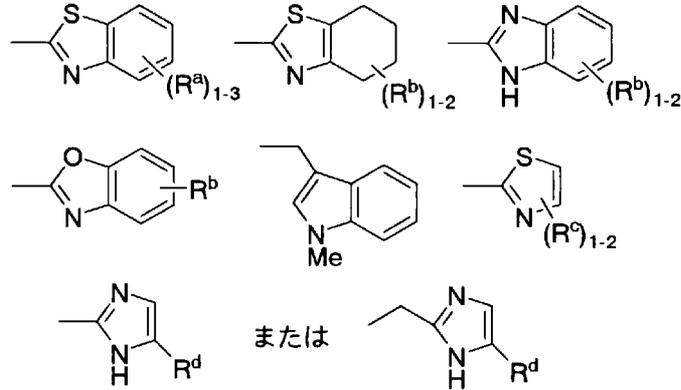


(ここで、A<sup>b</sup>は水素原子またはハロゲン原子を表す)

を表す。

A<sup>b</sup>は、

[化32]



を表し、

上記において、

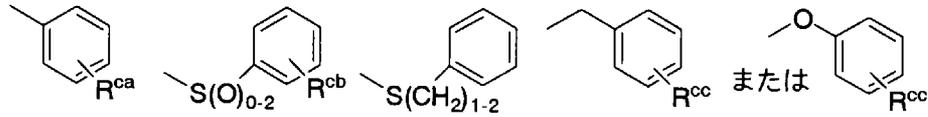
R<sup>a</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシ基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N_3$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、 $-COOCH_2CH_2NH_2$ 、または $-COOCH_2N_3$ を表し、

R<sup>b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

R<sup>c</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスル

フィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化33]



(ここで、R<sup>ca</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を表し、

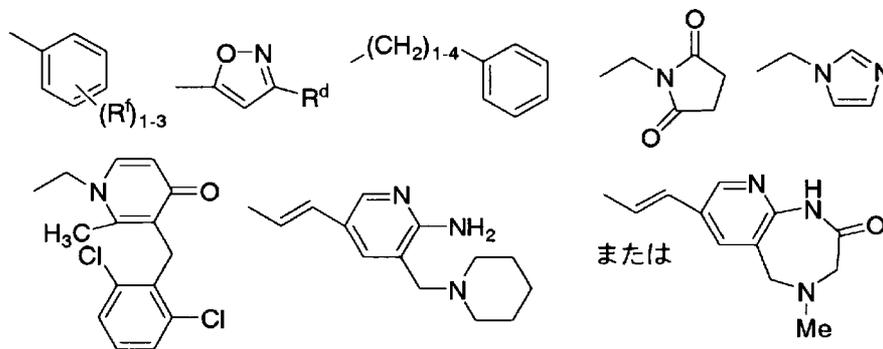
R<sup>cb</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHを表し、

R<sup>cc</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表す)を表し、

R<sup>d</sup>は、水素原子、またはフェニル基、-SO<sub>(0-2)</sub>フェニル基(フェニル基上に、一~二個のR<sup>e</sup>基を有していてもよく、ここでR<sup>e</sup>は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表す)を表す。

B<sup>b</sup>は、C1-6アルキルオキシカルボニルアミノメチル基、-CH<sub>2</sub>-S-R<sup>k</sup>基、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>l</sup>基、

[化34]



を表し、

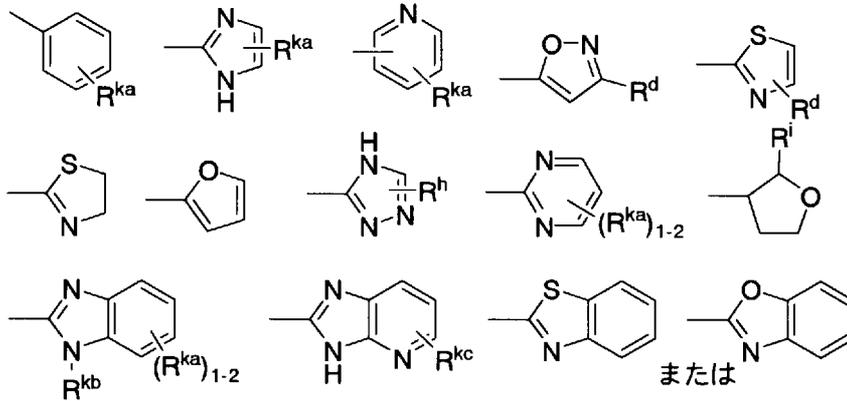
上記において、

R<sup>f</sup>は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R<sup>h</sup>は、水素原子またはアミノ基を表し、

R<sup>k</sup>基は、

[化35]



(ここで、R<sup>ka</sup>基は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、-SO<sub>3</sub>H基、またはC1-6アルキルオキシカルボニル基を表し、

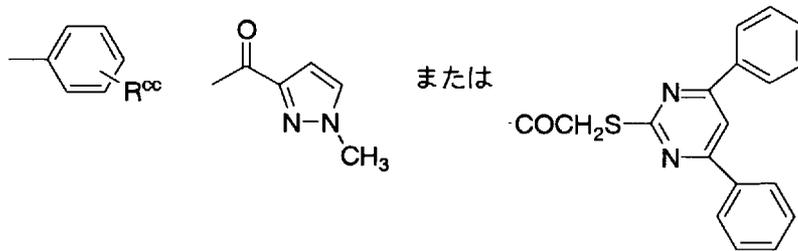
R<sup>kb</sup>基とは水素原子またはアセチル基を表し、

R<sup>kc</sup>基とは水素原子またはニトロ基を表す)

を表し、

R<sup>l</sup>基は、

[化36]



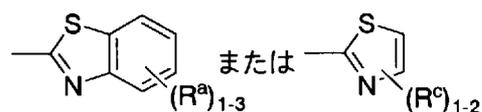
を表す。]

[10] 前記式(Ib)において、

A'が水素原子を表し、

A<sup>b</sup>が、

[化37]



を表し、

$B^b$ が $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^k$ 基を表す、請求項9に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

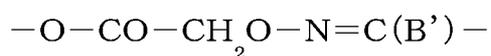
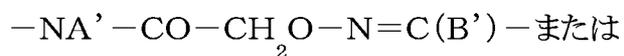
[11] 下記式(Ic)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物：

[化38]



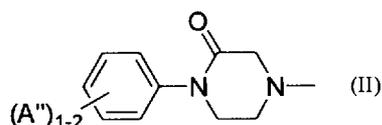
[式中、

$Z^c$ は、



(ここで、 $A'$ は、水素原子またはC1-6アルキル基を表すか、または隣接する窒素原子および $A^c$ と一緒に下記式(II)：

[化39]



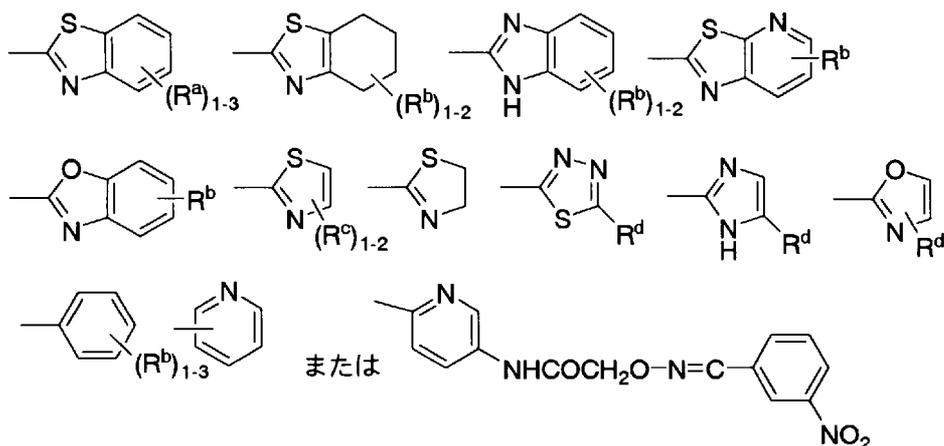
(ここで、 $A''$ は水素原子またはハロゲン原子を表す)

を表す)を表し、

$B'$ は、水素原子、2-ピリジル基、または隣接する $=\text{C}$ 、および $B^c$ と共にシクロヘキシルリデンを表す。

$A^c$ は、水素原子、C1-6アルキル基、

[化40]



を表し、

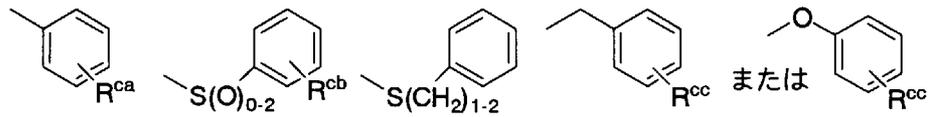
上記において、

$R^a$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、カルボキシ基、アリルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、C1-6アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-OCH_2CH_2N_2$ 、 $-OCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_2NHCOCH_3$ 、 $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ 、または $-COOCH_2CH_2NH_2$ を表し、

$R^b$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-COOCH_2CH_2N(SO_2CH_3)_2$ を表し、

$R^c$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルオキシカルボニルメチル基、C1-6アルキルカルボニルオキシ基、ナフチル基、C1-6アルキルチオ基、C2-6アルケニルチオ基、C2-6アルキニルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-6アルケニルスルホニル基、C2-6アルキニルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、C2-6アルケニルスルフィニル基、C2-6アルキニルスルフィニル基、ピリジルチオ基、モルフォリノメチル基、ピペリジノ基、

[化41]



(ここで、 $R^{ca}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、または $-OC(CH_3)_2COOCH_2CH_3$ を表し、

$R^{cb}$ は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、または $-CONHCH_2CH_2OH$ を表し、

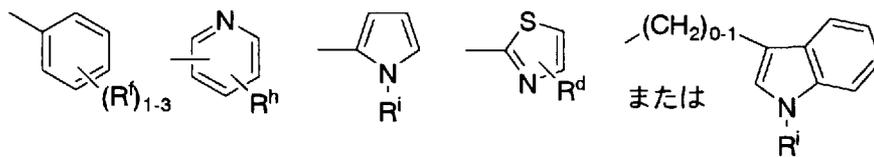
$R^{cc}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、またはニトロ基を表す)を表し、

$R^d$ は、水素原子またはフェニル基、 $-SO_{(0-2)}$ フェニル基(フェニル基上に、一〜二個の $R^e$ 基を有していてもよく、ここで $R^e$ は水素原子、シアノ基、またはニトロ基を表す)

を表す。

$B^e$ は、ナフチル基、

[化42]



(ここで、 $R^f$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、フェニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

$R^h$ は水素原子またはアミノ基を表し、

$R^i$ は水素原子またはC1-6アルキル基を表す)

を表す]。

[12] 前記式(Ic)において、

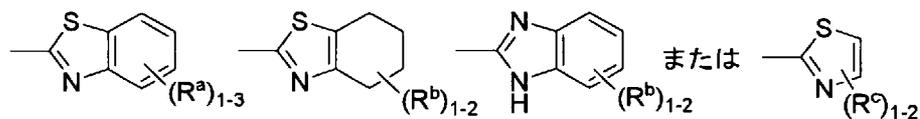
$Z^c$ が $-NA'-CO-CH_2O-N=C(B')-$ を表し、

$A'$ が水素原子を表し、

$B'$ が水素原子または2-ピリジル基を表すか、または隣接する $=C$ および $B^c$ と一緒に becoming シクロヘキシリデンを表し、

A<sup>c</sup>が、

[化43]



を表す、請求項11に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [13] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、医薬組成物。
- [14] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、FabKおよびFabIの阻害剤。
- [15] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、細菌感染症の予防または治療方法。
- [16] 細菌感染症の予防または治療薬の製造のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/051523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED																				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See extra sheet																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
<table border="0"> <tr> <td>Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1922-1996</td> <td>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td>1996-2007</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-2007</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-2007</td> </tr> </table>			Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007	Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007										
Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007																	
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
E, X	WO 2007/020888 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 February, 2007 (22.02.07), Pages 27 to 31, 43 to 44 (Family: none)	1-12																		
P, X	WO 2006/074025 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 13 July, 2006 (13.07.06), Pages 5 to 26 & US 2006/173184 A1	1-12																		
X	WO 2004/032716 A2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY), 22 April, 2004 (22.04.04), Page 24 & US 2004/171073 A1 & EP 1562605 A2 & JP 2006-515274 A	1-12																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td></td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td></td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td></td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* 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		"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* 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		"&" 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 22 March, 2007 (22.03.07)	Date of mailing of the international search report 10 April, 2007 (10.04.07)																			
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer																			
Facsimile No.	Telephone No.																			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/051523

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/004657 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 15 January, 2004 (15.01.04), Page 128 & US 2004/110804 A1	1-12
X	JP 2005-515206 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 26 May, 2005 (26.05.05), Pages 16, 54, 79 & WO 2003/049690 A2 & US 2003/176495 A1 & EP 1467695 A2	1-12
X	JP 2004-501066 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 15 January, 2004 (15.01.04), Page 46 & WO 2001/054694 A1 & US 2002/091078 A1 & EP 1253925 A1	1-12
X	JP 6-509331 A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 20 October, 1994 (20.10.94), Page 63, example 115 & WO 93/01167 A1 & US 5610144 A & EP 593639 A1	1-12
X	JP 5-148249 A (Japan Tobacco Inc.), 15 June, 1993 (15.06.93), Column 22 & WO 93/11121 A1 & EP 569598 A1	1-12
X	JP 50-84539 A (Richter Gedeon Vegyeszeti gyar RT), 08 July, 1975 (08.07.75), Pages 1 to 9 & DE 2455424 A1 & GB 1447580 A	1-12
A	WO 2004/082586 A2 (AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 30 September, 2004 (30.09.04), & JP 2006-523207 A & US 2006/142265 A1 & EP 1608377 A2	1-14,16
A	JP 2003-511448 A (SmithKline Beecham Corp.), 25 March, 2003 (25.03.03), & US 2005/250810 A1 & EP 1226138 A1 & WO 2001/027103 A1	1-14,16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/051523

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

(International Patent Classification (IPC))

C07C251/60(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K31/22(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/4045(2006.01)i, A61K31/4168(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i, C07D213/53(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i, C07D233/88(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i, C07D241/18(2006.01)i, C07D263/48(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/54(2006.01)i, C07D277/82(2006.01)i, C07D285/12(2006.01)i, C07D285/135(2006.01)i, C07D307/52(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, C12N9/99(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C251/60, A61K31/167, A61K31/19, A61K31/22, A61K31/341, A61K31/4045, A61K31/4168, A61K31/417, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/422, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4402, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/5377, A61K31/551, A61P1/00, A61P1/12, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P13/02, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/08, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/16, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/02, A61P31/04, A61P31/10, A61P43/00, C07D209/14, C07D213/53, C07D213/75, C07D233/64, C07D233/88, C07D235/14, C07D241/18, C07D263/48, C07D277/20, C07D277/54, C07D277/82, C07D285/12, C07D285/135, C07D307/52, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/10, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14, C07D471/04, C07D513/04, C12N9/99

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/051523

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, X	WO 2007/020888 A1 (武田薬品工業株式会社) 2007. 02. 22 第 17-31, 43-44 頁 (ファミリーなし)	1-12
P, X	WO 2006/074025 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 2006. 07. 13 第 5-26 頁 & US 2006/173184 A1	1-12
X	WO 2004/032716 A2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2004. 04. 22 第 24 頁 & US 2004/171073 A1 & EP 1562605 A2 & JP 2006-515274 A	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22. 03. 2007	国際調査報告の発送日 10. 04. 2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 8318

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/004657 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2004. 01. 15 第 128 頁 & US 2004/110804 A1	1-12
X	JP 2005-515206 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニ ー) 2005. 05. 26 第 16, 54, 79 頁 & WO 2003/049690 A2 & US 2003/176495 A1 & EP 1467695 A2	1-12
X	JP 2004-501066 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニ ー) 2004. 01. 15 第 46 頁 & WO 2001/054694 A1 & US 2002/091078 A1 & EP 1253925 A1	1-12
X	JP 6-509331 A (ローン・プーラン・ロレ・ソシエテ・アノニ ム) 1994. 10. 20 第 63 頁の実施例 115 & WO 93/01167 A1 & US 5610144 A & EP 593639 A1	1-12
X	JP 5-148249 A (日本たばこ産業株式会社) 1993. 06. 15 第 22 欄 & WO 93/11121 A1 & EP 569598 A1	1-12
X	JP 50-84539 A (リヒター・ゲデオン・ヴェギエツエテイ・ギヤル・ アール・テイ) 1975. 07. 08 第 1-9 頁 & DE 2455424 A1 & GB 1447580 A	1-12
A	WO 2004/082586 A2 (AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 2004. 09. 30 & JP 2006-523207 A & US 2006/142265 A1 & EP 1608377 A2	1-14, 16
A	JP 2003-511448 A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレイション) 2003. 03. 25 & US 2005/250810 A1 & EP 1226138 A1 & WO 2001/027103 A1	1-14, 16

## 発明の属する分野の分類

C07C251/60(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i,  
A61K31/22(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/4045(2006.01)i,  
A61K31/4168(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,  
A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i,  
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,  
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,  
A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,  
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i,  
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,  
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,  
A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,  
A61P19/08(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i,  
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,  
A61P31/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i,  
C07D213/53(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i,  
C07D233/88(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i, C07D241/18(2006.01)i,  
C07D263/48(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/54(2006.01)i,  
C07D277/82(2006.01)i, C07D285/12(2006.01)i, C07D285/135(2006.01)i,  
C07D307/52(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,  
C07D401/10(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,  
C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,  
C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,  
C07D471/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, C12N9/99(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C251/60, A61K31/167, A61K31/19, A61K31/22, A61K31/341, A61K31/4045, A61K31/4168, A61K31/417, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/422, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4402, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/5377, A61K31/551, A61P1/00, A61P1/12, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P13/02, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/08, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/16, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/02, A61P31/04, A61P31/10, A61P43/00, C07D209/14, C07D213/53, C07D213/75, C07D233/64, C07D233/88, C07D235/14, C07D241/18, C07D263/48, C07D277/20, C07D277/54, C07D277/82, C07D285/12, C07D285/135, C07D307/52, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/10, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14, C07D471/04, C07D513/04, C12N9/99

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ 1 5 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。