

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年10月1日(01.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2009/119776 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 235/08 (2006.01) C07D 235/12 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) C07D 235/18 (2006.01)  
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 235/26 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) C07D 235/28 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07F 9/6574 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)

4-1-1 Ibaraki (JP). 田中 俊雄 (TANAKA, Toshio) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/056200

(22) 国際出願日: 2009年3月26日(26.03.2009)

(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 2008-084574 2008年3月27日(27.03.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

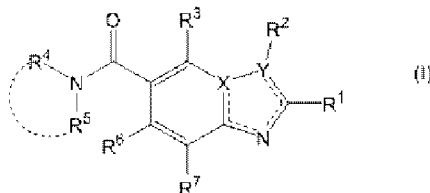
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木 聡 (SASAKI, Satoshi) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 小林 ひろ美 (KOBAYASHI, Hiromi) [JP/JP]; 〒3050035 茨城県つくば市松代1丁目1

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合複素環誘導体およびその用途



(57) Abstract: Disclosed are a fused heterocyclic derivative having strong kinase inhibitory activity, and use of the fused heterocyclic derivative. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) (wherein the symbols are as defined in the description) or a salt thereof. Also disclosed is a pharmaceutical product containing the compound or a prodrug thereof, which is a kinase inhibitor or an agent for prevention/treatment of cancers.

(57) 要約: 本発明は、強力なキナーゼ阻害活性を示す縮合複素環誘導体およびその用途を提供する。式〔式中、各記号は明細書中と同意義である〕で表される化合物またはその塩、ならびに、キナーゼ阻害剤、癌の予防・治療剤である、当該化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

WO 2009/119776 A1

## 明 細 書

### 縮合複素環誘導体およびその用途

#### 技術分野

[0001] 本発明は、縮合複素環誘導体およびその用途に関し、より詳細には、強力なSmo阻害活性を有し、癌の予防・治療等に有用な化合物ならびにその用途に関する。

[0002] (発明の背景)

発生期における形態形成の研究はショウジョウバエ (*Drosophila*) を用いた変異体のスクリーニングにより行われてきた。Hedgehog遺伝子 (hh) はその変異によりショウジョウバエのEmbryoにおいて形態異常を呈する遺伝子の一つとして見出された。Hedgehog遺伝子産物 (Hh) は分泌タンパク質であり、約45 kDaの前駆体として産生された後、自己分解を生じて活性本体である20 kDaのN-末端側ドメインと25 kDaのC-末端側ドメインに分けられる。活性本体である20 kDaのN-末端側ドメインは、そのN-末端が脂肪酸により、またC-末端がコレステロールによりそれぞれ修飾されている。Hedgehogシグナル伝達系は、以下に述べるタンパク質群で形成されている。Hhの受容体は、12回膜貫通型膜タンパク質であるPatched (Ptch) である。Ptchは7回膜貫通型タンパク質であるSmoothened (Smo) に作用し、Hh非存在下ではSmoの機能を抑制している。Hhが受容体のPtchに結合することによりSmoに対する抑制が解除され、Smoが活性化する。Smoが活性化することによって生じるシグナルは転写因子Ciを活性化し、形態形成に関与する遺伝子群の発現調節が行われる (非特許文献1)。

ショウジョウバエHedgehogシグナル伝達系に相当するパスウェイは哺乳動物においても確認されている。例えば、ヒトにおいては、ショウジョウバエのHhに相当する遺伝子産物としてsonic hedgehog (Shh)、indian hedgehog (Ihh)、desert hedgehog (Dhh) の3種類が知られており、ショウジョウバエHhと同様の翻訳後修飾を受ける (非特許文献2)。ヒトShhにおいては45 kDaの前駆体蛋白質から自己分解により19 kDaの活性本体が切り出され、そのN-末端に脂肪酸が、C-末端にコレステロールが付加される (非特許文献3)。これらの修飾はShhの活性の維持に必要な修飾と考えられており、例えばN-末端脂肪酸修飾のない大腸菌組み換え型ヒトShhにパルミチン酸を付加すると活性が40倍に、ミリスチン酸を付加すると活性が160倍に増強された (非特許文献4)

。一方、ショウジョウバエSmoに相当するヒト遺伝子としてはヒトSmoが、ショウジョウバエPtc1に相当するヒト遺伝子としてはPtc1およびPtc2の2種類が知られている。さらに、ショウジョウバエCiに相当する転写因子は、ヒトではGliと考えられており、Gli1、Gli2およびGli3の3種類が知られている(非特許文献5)。Shh/Ihh/DhhはそれぞれPtc1に結合し、Ptc1とSmoの結合を阻害することでSmoを活性化する。Shh/Ihh/DhhはPtc1のほかPtc2、Hip1、Gas1、Cdo/Bocに結合しSmoの活性化を制御する。Smoからのシグナル伝達はGli1およびGli2の核移行を引き起こし、Gli1の転写を活性化する(非特許文献6)。

哺乳動物においてもHedgehogシグナルは発生期における形態形成に働いている。例えば、ヒトでは先天的な発生異常である全前脳胞症(Holoprosencephaly)の患者にShhの変異が見出された(非特許文献7)。また、ヒツジにおいて単眼症(Cyclopus)を引き起こす化合物として知られているバケイソウ(white hellebore)由来天然化合物Cyclopamine(非特許文献8)は、その作用機序としてSmoを阻害する化合物であることが確認された(非特許文献9)。さらにShhのノックアウトマウスが作製され、その表現型として単眼症、四肢形成異常(非特許文献10)、および神経板形成異常(非特許文献11)が認められた。

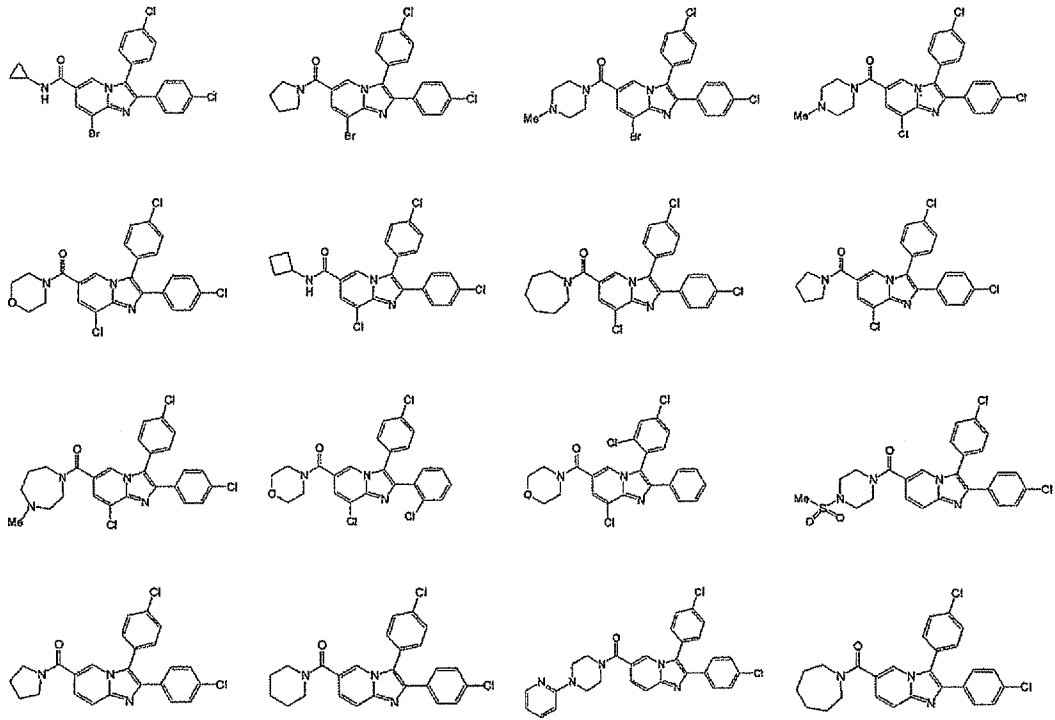
本来発生シグナルであるHedgehogシグナルは腫瘍組織において亢進しており、癌細胞の増殖、生存シグナルとして機能している。腫瘍組織においてHedgehogシグナルは、Autocrine modeで癌細胞の増殖、生存に機能している場合と、癌細胞と癌間質細胞との間でParacrine modeに機能している場合が考えられている(非特許文献12)。Autocrine modeではGli-1の転写活性化を介して、Cyclin Dの発現増加、p21の発現減少による細胞周期制御の異常、EGFRパスウェイの活性化による増殖シグナルの亢進等で癌細胞の増殖、維持に働く。一方Paracrine modeでは、癌細胞で発現されたShhが癌間質細胞のSmoに作用することにより、癌間質細胞から、例えばインスリン様増殖因子-1、繊維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子をはじめとする増殖因子が癌細胞へ伝達し、癌細胞の増殖、生存に機能している。さらにはGli-1によるVEGF、PDGFパスウェイ等の亢進により腫瘍血管新生を亢進するとも考えられている(非特許文献13)。Hedgehogシグナルの亢進のメカニズムについては、Ptc1の変異

によりHedgehogシグナルが亢進されている癌と、リガンドの一つであるShhの過剰発現により亢進されている癌がそれぞれ報告されている(非特許文献14)。変異によりHedgehogシグナルが亢進される癌として基底細胞癌および髄芽細胞腫が知られており、これらの癌で認められるPtc1の変異はそれによりリガンド非依存的にHedgehogシグナルを活性化する(非特許文献15)。一方Shhの過剰発現によりHedgehogシグナルが亢進される癌として膵癌(非特許文献16)等が報告されている。一方、Shhを膵臓で強制発現したトランスジェニックマウスでは膵臓に、癌の進行初期段階であるPanIN類似病変が認められたことから、Hedgehogシグナルは癌の増殖、維持のみならず発癌過程にも関与していることが示唆されている(非特許文献17)。さらにHedgehogシグナルは、癌幹細胞の増殖、生存に機能し、腫瘍の転移あるいは術後の再発等に重要な働きをしていると考えられている(非特許文献18)。

Hedgehogシグナル阻害薬としては以下のものが知られている。Smoの天然物阻害化合物であるCyclopamineは、神経膠腫(非特許文献19)等に対して腫瘍増殖抑制効果を有すると報告されている。また、Smoを阻害する合成低分子化合物として、CUR-61414(非特許文献20)、SANT-1、2、3、4(非特許文献21)が報告されている。Hedgehogシグナル阻害抗体については、抗Shh抗体を、大腸癌細胞株HT-29を移植した担癌ヌードマウスに投与すると癌の退縮が認められたことが報告されている(特許文献1)。

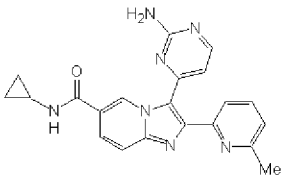
[0003] 特許文献2には以下の化合物が記載されている。

[0004] [化1]



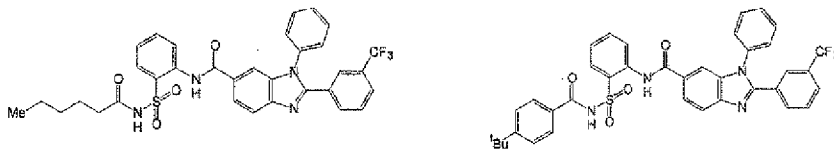
[0005] 特許文献3には以下の化合物が記載されている。

[0006] [化2]



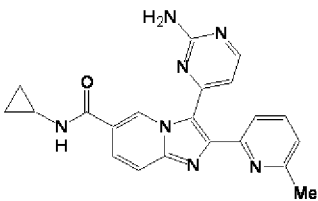
[0007] 特許文献4には以下の化合物が記載されている。

[0008] [化3]



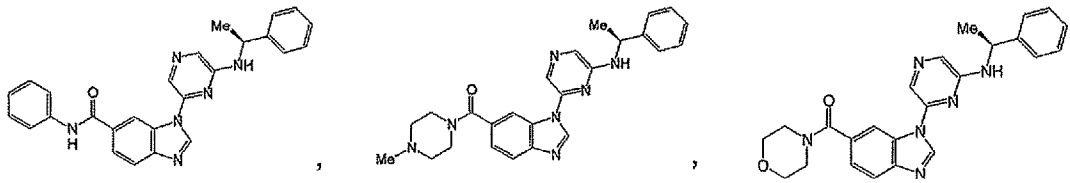
[0009] 特許文献5には以下の化合物が記載されている。

[0010] [化4]



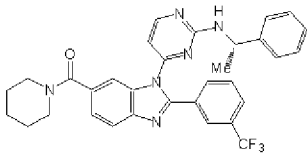
[0011] 特許文献6には以下の化合物が記載されている。

[0012] [化5]



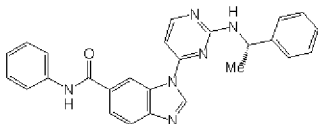
[0013] 特許文献7には以下の化合物が記載されている。

[0014] [化6]



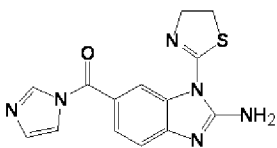
[0015] 特許文献8には以下の化合物が記載されている。

[0016] [化7]



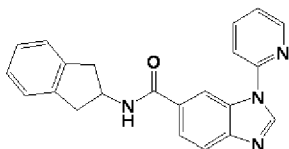
[0017] 特許文献9には以下の化合物が記載されている。

[0018] [化8]



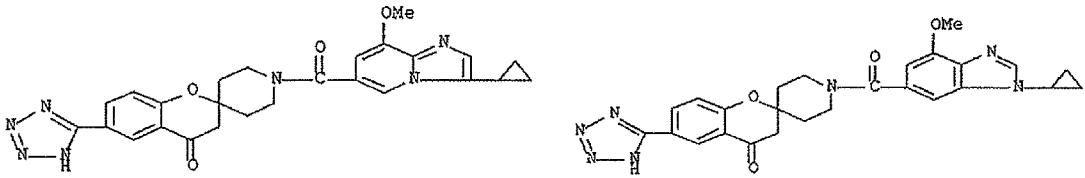
[0019] 特許文献10には以下の化合物が記載されている。

[0020] [化9]



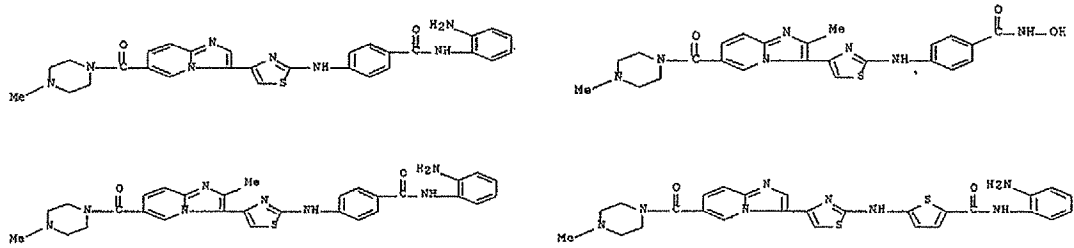
[0021] 特許文献11には以下の化合物が記載されている。

[0022] [化10]



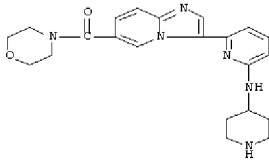
[0023] 特許文献12には以下の化合物が記載されている。

[0024] [化11]



[0025] 非特許文献22には以下の化合物が記載されている。

[0026] [化12]



特許文献1:国際公開第WO2004/020599号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO2007/086080号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO2006/044509号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO2005/108370号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO2004/021989号パンフレット

特許文献6:国際公開第WO2003/099811号パンフレット

特許文献7:国際公開第WO2003/000682号パンフレット

特許文献8:国際公開第WO01/00213号パンフレット

特許文献9:米国特許第4008243号明細書

特許文献10:国際公開第WO2002/064545号パンフレット

特許文献11:国際公開第WO2008/088688号パンフレット

特許文献12:国際公開第WO2009/002534号パンフレット

非特許文献1: Curr. Opin. Genet. Dev., 12巻, 503-511頁, 2002年

- 非特許文献2:Cell, 103巻, 371-374頁, 2000年
- 非特許文献3:J. Biol. Chem., 273巻, 14037-14045頁, 1998年
- 非特許文献4:Biochemistry, 40巻, 4359-4371頁, 2001年
- 非特許文献5:Nature Rev. Cancer, 2巻, 361-372頁, 2002年
- 非特許文献6:Curr. Opin. Cell Biol., 19巻, 159-165頁, 2007年
- 非特許文献7:Nat. Genet., 14巻, 357-360頁, 1996年
- 非特許文献8:Am. J. Vet. Res., 24巻, 1164-1175頁, 1963年
- 非特許文献9:Development, 125巻, 3553-3562頁, 1998年
- 非特許文献10:Nature, 383巻, 407-413頁, 1996年
- 非特許文献11:Cell, 111巻, 63-75頁, 2002年
- 非特許文献12:Nat. Rev. Drug Discov., 5巻, 1026-1033頁, 2006年
- 非特許文献13:Clin Cancer Res., 12巻, 5924-5928頁, 2006年
- 非特許文献14:Nature Rev. Cancer, 3巻, 903-911頁, 2003年
- 非特許文献15:Am. J. Med. Gen., 123A巻, 5-28頁, 2003年
- 非特許文献16:Nature, 425巻, 846-851頁, 2003年
- 非特許文献17:Nature, 425巻, 851-856頁, 2003年
- 非特許文献18:Trends Cell Biol., 17巻, 438-227頁, 2007年
- 非特許文献19:Development, 128巻, 5201-5212頁, 2001年
- 非特許文献20:Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100巻, 4616-4621頁, 2003年
- 非特許文献21:Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99巻, 14071-14076頁, 2002年
- 非特許文献22:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18巻, 3656-3660頁, 2008年

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0027] 本発明の目的は、優れたSmo阻害活性を有し、低毒性であり、かつ医薬品として十分満足できる化合物を提供することにある。
- [0028] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物またはその塩が優れたSmo阻害活性を有することを見出し、本発明を完成する

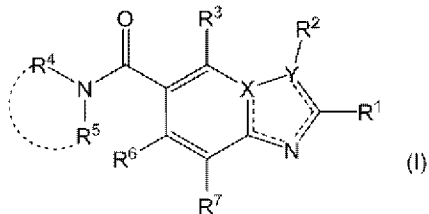


に至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 式

[0029] [化13]



[0030] [式中、

XおよびYは、一方が炭素原子であり、他方が窒素原子；

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよい環状基；

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>4</sup>は、置換基を有していてもよい環状基；

R<sup>5</sup>は、水素原子、または、置換基を有していてもよい炭化水素基；あるいは、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい；

R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>7</sup>は、水素原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；および

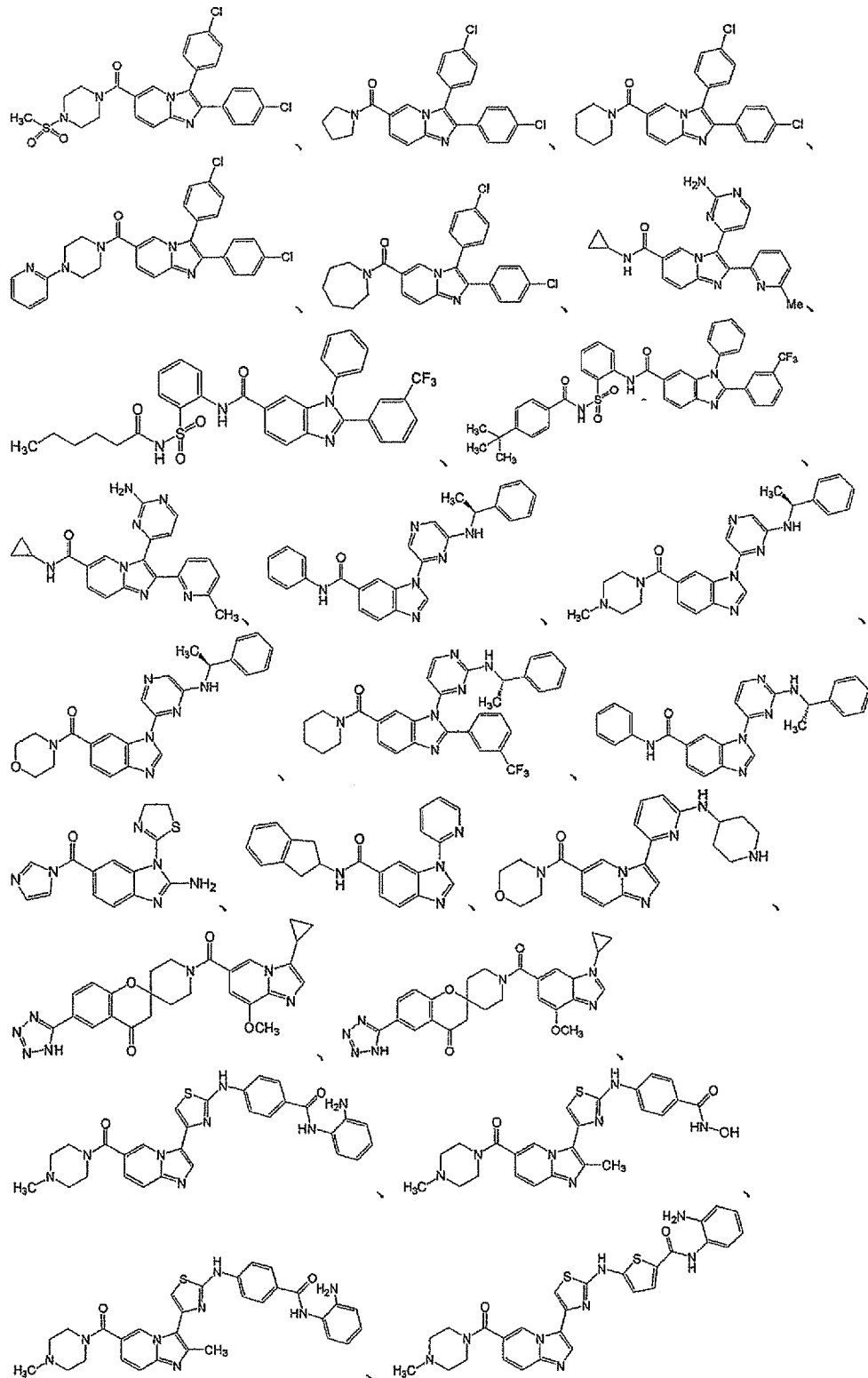
[0031] [化14]

-----

[0032] は単結合または二重結合を示す。

但し、下記化合物を除く

[0033] [化15]



[0034] ]で表される化合物またはその塩(本明細書中、「化合物(I)」と略記する場合がある)

;

(2) R<sup>1</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換基を有していてもよいC<sub>1-</sub>

アルコキシ、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルである、上記(1)記載の化合物;

(3)  $R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキルである、上記(2)記載の化合物;

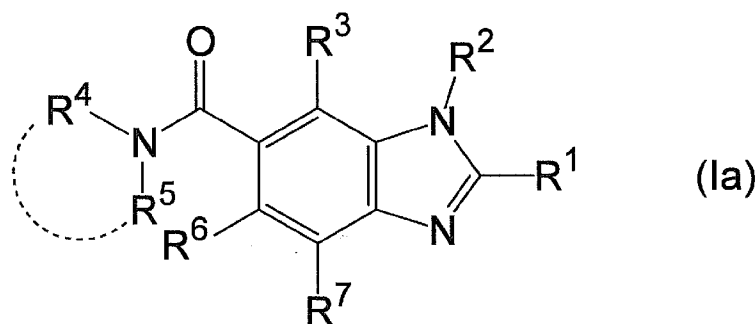
(4)  $R^2$ が、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基である、上記(1)記載の化合物;

(5)  $R^4$ が、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル基、または置換基を有していてもよい複素環基であり、かつ

$R^5$ が、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルである、上記(1)記載の化合物;

(6) 式(I)が、以下の式(Ia)

[0035] [化16]



[0036] [式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す]である、上記(1)記載の化合物(本明細書中、式(Ia)で表される化合物またはその塩を「化合物(Ia)」と略記する場合がある);

(7)  $R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキルであり;

$R^2$ が、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基であり;

$R^3$ が、水素原子であり;

$R^4$ が、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、置換基を有していてもよいベンゼン

環と縮合したC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、または置換基を有していてもよい複素環基であり;

R<sup>5</sup>が、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり;

R<sup>6</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり;かつ

R<sup>7</sup>が、水素原子である、上記(6)記載の化合物;

(8) N-{4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

(9) N-{4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

(10) N-{4-[(ジエチルカルバモイル)アミノ]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

(11) 1-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

(12) 上記(1)記載の化合物のプロドラッグ;

(13) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;

(14) Smo阻害剤である、上記(13)記載の医薬;

(15) 癌の予防または治療剤である、上記(13)記載の医薬;

(16) 哺乳動物に対し、上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法;

(17) 癌の予防または治療剤を製造するための、上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用;

等に関する。

## 発明の効果

[0037] 本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、Smo阻害作用が強い  
ため、癌の臨床上有用な予防・治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤を提供  
することができる。

[0038] 以下に、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素

原子が挙げられる。

[0039] 本明細書中、「複素環基」としては、芳香族複素環基(例、単環式芳香族複素環基、縮合芳香族複素環基)、非芳香族複素環基(例、単環式非芳香族複素環基、縮合非芳香族複素環基)等が挙げられる。

[0040] 本明細書中、「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員の単環式芳香族複素環基等が挙げられる。

単環式芳香族複素環基の具体例としては、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル(例、2-トリアジニル)等が挙げられる。

[0041] 本明細書中、「縮合芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例えば、

上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基等とC<sub>6-10</sub>アリアル(例、フェニル)が縮合した基;上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基同士が縮合した基)等が挙げられる。

縮合芳香族複素環基の具体例としては、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル(例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニン-6-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジニン-2-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニン-2-イル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、ピラゾロピリジニル(例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジニン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジニン-3-イル)等が挙げられる。

[0042] 本明細書中、「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、3ないし8員の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環基等が挙げられる。

単環式非芳香族複素環基の具体例としては、オキシラニル(例、2-オキシラニル)、アゼチジニル(例、2-アゼチジニル)、オキセタニル(例、2-オキセタニル、3-オキセタニル)、チエタニル(例、2-チエタニル、3-チエタニル)、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、テトラヒドロフリル(例、テトラヒドロフラン-2-イル

、テトラヒドロフラン-3-イル)、チオラニル(例、2-チオラニル、3-チオラニル)、ピペリジル(例、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル)、ジヒドロピリジル(例、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)、テトラヒドロピラニル(例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、チアニル(例、2-チアニル、3-チアニル)、モルホリニル(例、モルホリノ)、チオモルホリニル(例、チオモルホリノ)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(例、1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジン-2-イル)、チアゾリジニル(例、チアゾリジン-2-イル)、ジヒドロチオピラニル(例、ジヒドロチオピラン-3-イル、ジヒドロチオピラン-4-イル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル)、オキサゾリニル(例、オキサゾリン-2-イル)、チアゾリニル(例、チアゾリン-2-イル)、イミダゾリニル(例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、3-イミダゾリニル)、アゼパニル(例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル)、オキセパニル(例、2-オキセパニル、3-オキセパニル、4-オキセパニル)、チエパニル(例、2-チエパニル、3-チエパニル、4-チエパニル)、オキサゼパニル(例、2-オキサゼパニル、3-オキサゼパニル、4-オキサゼパニル)、チアゼパニル(例、2-チアゼパニル、3-チアゼパニル、4-チアゼパニル)、アゾカニル(例、1-アゾカニル、2-アゾカニル、3-アゾカニル、4-アゾカニル)、オキソカニル(例、2-オキソカニル、3-オキソカニル、4-オキソカニル)、チオカニル(例、2-チオカニル、3-チオカニル、4-チオカニル)、オキサゾカニル(例、2-オキサゾカニル、3-オキサゾカニル、4-オキサゾカニル)、チアゾカニル(例、2-チアゾカニル、3-チアゾカニル、4-チアゾカニル)等が挙げられる。

- [0043] 本明細書中、「縮合非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、8ないし12員の飽和あるいは不飽和の縮合芳香族複素環基(例えば、上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基等とC<sub>6-10</sub>アール(例、フェニル)が縮合した基;上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基同士が縮合した基;これらの基が部分飽和した基)等が挙げられる。

縮合非芳香族複素環基の具体例としては、ジヒドロインドリル(例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフリル(例、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)、ジヒドロイソベンゾフリル(例、1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-6-イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピニル)、テトラヒドロベンゾフリル(例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、テトラヒドロベンゾチアゾリル(例、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル)、ジヒドロクロメニル(例、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)、ジヒドロキノリニル(例、1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)、テトラヒドロキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル)、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル(例、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-(1, 2, 4)トリアゾロ(4, 3-a)アゼピン-3-イル)、ジヒドロイミダゾチアゾリル(例、2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル)等が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「複素環」としては、芳香族複素環(例、単環式芳香族複素環、縮合芳香族複素環)、非芳香族複素環(例、単環式非芳香族複素環、縮合非芳香族複素環)等が挙げられる。

本明細書中、「単環式芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員の単環式芳香族複素環等が挙げられる。

単環式芳香族複素環の具体例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンが挙げられる。



[0045] 本明細書中、「縮合芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、8ないし12員の縮合芳香族複素環(例えば、上記5ないし7員の単環式芳香族複素環等とベンゼン環が縮合した環;上記5ないし7員の単環式芳香族複素環同士が縮合した環)等が挙げられる。

縮合芳香族複素環の具体例としては、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピロロピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピラジン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、ピラゾロチオフェン、ピラゾロトリアジンが挙げられる。

[0046] 本明細書中、「単環式非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、3ないし8員の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環等が挙げられる。

単環式非芳香族複素環の具体例としては、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、チアン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ジヒドロチオピラン、イミダゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、アゼパン、オキセパン、チエパン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキソカン、チオカン、オキサゾカン、チアゾカン、ジオキシン等が挙げられる。

[0047] 本明細書中、「縮合非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、8ないし12員の飽和あるいは不飽和の縮合非芳香族複素環(例えば、上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環とベンゼン環が縮合した環;上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環同士が縮合した環;これらの環が部分飽和した環)等が挙げられる。

縮合非芳香族複素環の具体例としては、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾジオキシン、ジヒドロ

ベンゾジオキセピン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチアゾール、クロメン、ジヒドロクロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン等が挙げられる。

[0048] 本明細書中、「含窒素複素環」としては、例えば、上記複素環のうち、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を有する、5ないし7員の単環式芳香族複素環(例、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジン);8ないし12員の縮合芳香族複素環(例、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピロロピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピラジン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、ピラゾロチオフェン、ピラゾロトリアジン);3ないし8員の単環式非芳香族複素環(例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキサゾカン、チアゾカン);8ないし12員の縮合非芳香族複素環(例、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン)等が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「環状カルバモイル」の環部分としては、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を有する、ベンゼン環と縮合していてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環(例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキサゾカン、チアゾカン)が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「環状スルファモイル」の環部分としては、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を有する、ベンゼン環と縮合していてもよい3ないし8員の単環式非芳香族複素環(例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキサゾカン、チアゾカン、テトラヒドロキノリン)が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「環状ウレイド」としては、例えば、3-メチルー2-オキソテトラヒドロピ

リミジン-1 (2H) -イル、3-エチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル、3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イルが挙げられる。

[0052] 本明細書中、「環状ホスホノ」としては、例えば、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニルが挙げられる。

[0053] 本明細書中、「炭素原子を介して結合する基」とは、

- (1) シアノ、
  - (2) 置換基を有していてもよいアルキル(例、C<sub>1-6</sub> アルキル)、
  - (3) 置換基を有していてもよいアルケニル(例、C<sub>2-6</sub> アルケニル)、
  - (4) 置換基を有していてもよいアルキニル(例、C<sub>2-6</sub> アルキニル)、
  - (5) 置換基を有していてもよいシクロアルキル(例、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル)、
  - (6) 置換基を有していてもよいシクロアルケニル(例、C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル)、
  - (7) 置換基を有していてもよいアリール(例、C<sub>6-10</sub> アリール)、
  - (8) アシル、
  - (9) 置換基を有していてもよい複素環基(但し、炭素原子に結合手を有する)
- 等を示す。

[0054] 本明細書中、「C<sub>1-10</sub> アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を示す。

[0055] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルケニル」とは、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等を示す。

[0056] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルキニル」とは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、

ペンチニル、ヘキシニル等を示す。

- [0057] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を示す。
- [0058] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル」とは、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等を示す。
- [0059] 本明細書中、「C<sub>6-10</sub> アリール」とは、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。
- [0060] 本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル」とは、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等を示す。
- [0061] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルケニル-カルボニル」とは、例えば、エテニルカルボニル、プロペニルカルボニル、ブテニルカルボニル、ペンテニルカルボニル、ヘキセニルカルボニル等を示す。
- [0062] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルキニル-カルボニル」とは、例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル、ブチニルカルボニル、ペンチニルカルボニル、ヘキシニルカルボニル等を示す。
- [0063] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-カルボニル」とは、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル等を示す。
- [0064] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル-カルボニル」とは、例えば、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル、シクロヘプテニルカルボニル、シクロオクテニルカルボニル等を示す。
- [0065] 本明細書中、「C<sub>6-10</sub> アリール-カルボニル」とは、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等を示す。
- [0066] 本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル」とは、例えば、メキシカルボニル、エ

トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

[0067] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシカルボニル」とは、例えば、エテニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル等を示す。

[0068] 本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルキニルオキシカルボニル」とは、例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル等を示す。

[0069] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルオキシカルボニル」とは、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘプチルオキシカルボニル、シクロオクチルオキシカルボニル等を示す。

[0070] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルケニルオキシカルボニル」とは、例えば、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロブテニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル、シクロヘプテニルオキシカルボニル、シクロオクテニルオキシカルボニル等を示す。

[0071] 本明細書中、「C<sub>3-8</sub> シクロアルキニルオキシカルボニル」とは、例えば、シクロプロピニルオキシカルボニル、シクロブチニルオキシカルボニル、シクロペンチニルオキシカルボニル、シクロヘキシニルオキシカルボニル、シクロヘプチニルオキシカルボニル、シクロオクチニルオキシカルボニル等を示す。

[0072] 本明細書中、「C<sub>6-10</sub> アリールオキシカルボニル」とは、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等を示す。

[0073] 本明細書中、「置換基を有しているよいアルキル」の「置換基」としては、下記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

置換基A群:

- (1) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子);
- (2) シアノ;
- (3) ニトロ;
- (4) ヒドロキシ;
- (5) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル);
- (6)(a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ、
- (c) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)、および
- (d) C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル);
- (7)(a) ハロゲン原子、および
- (b) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル、ピリジル)
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ);
- (8) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ(例、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ);
- (9) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルキニルオキシ(例、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ);
- (10) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルキル-オキシ(例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ);
- (11) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルケニルオキシ(例、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキ

セニルオキシ);

(12)(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)、および

(c) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリールオキシ(例、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ);

(13) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルキル-C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、シクロプロピルメチルオキシ、シクロプロピルエチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ);

(14) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルケニル-C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、シクロペンテニルメチルオキシ、シクロヘキセニルメチルオキシ、シクロヘキセニルエチルオキシ、シクロヘキセニルプロピルオキシ);

(15) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、フェニルメチルオキシ、フェニルエチルオキシ);

(16) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ(例、アセチルオキシ);

(17) C<sub>1-6</sub> アルキル-アミノスルホニル(例、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル);

(18) ジC<sub>1-6</sub> アルキル-アミノスルホニル(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、ジプロピルアミノスルホニル);

(19) カルバモイル;

(20)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、

(c) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

- (e) 5または6員の芳香族複素環基(例、フリル、ピリジル)、
- (f) カルバモイル、
- (g) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、
- (h) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、
- (i) C<sub>1-6</sub> アルキルチオ(例、メチルチオ)、
- (j) C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル)、
- (k) C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、および
- (l) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル)
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-10</sub> アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、C<sub>1-6</sub> アルキルーカルバモイル);
- (21) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキルーカルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル);
- (22)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、
- (d) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、
- (e) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル、ピリジル)、および
- (f) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジC<sub>1-6</sub> アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチルーN-メチルカルバモイル、N-イソプロピルーN-メチルカルバモイル、N-イソブチルーN-メチルカ



ルバモイル);

(23)  $N-C_{1-6}$  アルコキシ- $N-C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、 $N$ -メトキシ- $N$ -メチルカルバモイル)、

(24)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{6-10}$  アリール-カルバモイル (例、 $N$ -エチル- $N$ -フェニルカルバモイル)、

(25)(a)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル)、および

(b) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル);

(26) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環-カルバモイル (例、チアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル);

(27)(a) ヒドロキシ、

(b) ヒドロキシを1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、

(c) カルバモイル、

(d)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)、

(e) オキソ、および

(f)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル (例、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルジオキソド、1-ピペラジニルカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル);

(28) チオカルバモイル;

(29) スルファモイル;

(30)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル);

(31)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環-スルファモイル (例、チアゾリルスルファモイル、オキサゾリルスルファモイル、イソオ

キサゾリルスルファモイル);

(32) ジC<sub>1-6</sub> アルキル-スルファモイル (例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル);

(33)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル) を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル (例、メチル)、および

(b) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい環状スルファモイル (例、ピペリジノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニル、1-テトラヒドロキノリニルスルホニル);

(34) ホルミル;

(35) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル (例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル);

(36) C<sub>2-6</sub> アルケニル-カルボニル (例、エテニルカルボニル、プロペニルカルボニル、ブテニルカルボニル、ペンテニルカルボニル、ヘキセニルカルボニル);

(37) C<sub>2-6</sub> アルキニル-カルボニル (例、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル、ブチニルカルボニル、ペンチニルカルボニル、ヘキシニルカルボニル);

(38) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル);

(39) C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル-カルボニル (例、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル);

(40) C<sub>6-10</sub> アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル);

(41) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル (例、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロブチルメチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、シクロヘキシルエチルカルボニル);

(42) C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル-C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル (例、シクロペンテニルメチルカルボニル、シクロヘキセニルメチルカルボニル、シクロヘキセニルエチルカルボニル、シクロヘキセニルプロピルカルボニル);

(43)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェニルエチルカルボニル);

(44) 5または6員の芳香族複素環-カルボニル(例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピリジリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル);

(45) 8ないし12員の縮合芳香族複素環-カルボニル(例、ベンゾフリルカルボニル、イソベンゾフリルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、イソベンゾチエニルカルボニル、インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、1H-インダゾリルカルボニル、ベンズイミダゾリルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル);

(46) 5または6員の非芳香族複素環-カルボニル(例、オキシラニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、チエタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、チオラニルカルボニル、ピペリジリルカルボニル、モルホリニルカルボニル);

[0074] (47)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル);

(48)  $C_{2-6}$  アルケニルスルホニル(例、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル);

(49)  $C_{2-6}$  アルキニルスルホニル(例、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル);

(50)  $C_{3-8}$  シクロアルキルスルホニル(例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル);

(51)  $C_{3-8}$  シクロアルケニルスルホニル(例、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル);

(52)  $C_{6-10}$  アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル);

(53)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル(例、シクロプロピルメチルスルホニル);

(54)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル- $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル(例、シクロペンテニルメチルスルホニル);

(55)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル(例、ベンジルスルホニル);

(56) 5または6員の芳香族複素環—スルホニル(例、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、ピリジルスルホニル);

(57) 8ないし12員の縮合芳香族複素環—スルホニル(例、ベンゾフリルスルホニル、イソベンゾフリルスルホニル);

(58) 5または6員の非芳香族複素環—スルホニル(例、オキシラニルスルホニル、アゼチジニルスルホニル);

(59) アミノ;

(60) モノC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ);

(61) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ);

(62) C<sub>1-6</sub> アルコキシ—カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ);

(63) (i) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)、

(ii) ヒドロキシ、および

(iii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ—カルボニル(例、エトキシカルボニル)

(iv) ハロゲン原子

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ(C<sub>1-6</sub> アルキル—カルボニル)アミノ(例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、(1-エチルプロピル)カルボニルアミノ);

(64) モノ(C<sub>3-8</sub> シクロアルキル—カルボニル)アミノ(例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ);

(65) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいモノ(C<sub>6-10</sub> アリール—カルボニル)アミノ(例、ベンゾイルアミノ);

(66) モノ(5または6員の芳香族複素環—カルボニル)アミノ(例、フリルカルボニルアミノ、チエニルカルボニルアミノ、ピロリルカルボニルアミノ、オキサゾリルカルボニルアミノ、イソオキサゾリルカルボニルアミノ、チアゾリルカルボニルアミノ、イソチアゾリルカ

ルボニルアミノ、イミダゾリルカルボニルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、ピラゾリルカルボニルアミノ)；

(67) モノ(8ないし12員の縮合芳香族複素環－カルボニル)アミノ(例、ベンゾフリルカルボニルアミノ、イソベンゾフリルカルボニルアミノ、ベンゾチエニルカルボニルアミノ、イソベンゾチエニルカルボニルアミノ)；

(68) モノ(5または6員の非芳香族複素環－カルボニル)アミノ(例、オキシラニルカルボニルアミノ、アゼチジニルカルボニルアミノ、オキセタニルカルボニルアミノ)；

(69) 5ないし7員の環状カルバモイルアミノ(例、ピペリジノカルボニルアミノ)；

(70)  $N-C_{1-6}$  アルキル－ $N-(C_{1-6}$  アルキル－カルボニル)アミノ(例、 $N$ －エチルカルボニル－ $N$ －メチルアミノ)；

(71)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、エチルスルホニルアミノ)；

(72)  $N-C_{6-10}$  アリール－ $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、 $N$ －フェニル－ $N$ －メチルスルホニルアミノ)；

(73) メルカプト；

(74)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ)；

(75)  $C_{2-6}$  アルケニルチオ(例、エテニルチオ、プロペニルチオ)；

(76)  $C_{2-6}$  アルキニルチオ(例、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ)；

(77)  $C_{3-8}$  シクロアルキルチオ(例、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ)；

(78)  $C_{3-8}$  シクロアルケニルチオ(例、シクロプロペニルチオ、シクロブテニルチオ)；

(79)  $C_{6-10}$  アリールチオ(例、フェニルチオ)；

(80)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環チオ(例、イミダゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ)；

(81)  $C_{3-8}$  シクロアルキル－ $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、シクロプロピルメチルチオ)；

(82)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル－ $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、シクロペンテニルメチルチオ)；

[0075] (83)(a) ヒドロキシ、

(b)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル)、

(c) C<sub>3-6</sub> シクロアルキル(例、シクロペンチル)、

(d) シアノ、

(e) カルバモイル、

(f) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、  
および

(g) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル);

(84) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンゾチアゾリル);

(85)(a) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル)、

(b) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

(c) オキソ、および

(d) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリジニル);

(86) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、テトラヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロイミダゾチアゾリル、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル);

(87)(a) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)、および

(b) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルケニル(例、エテニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環ーオキシ(例、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ);

(88) 8ないし12員の縮合芳香族複素環ーオキシ(例、ベンゾフリルオキシ、イソベンゾフリルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、イソベンゾチエニルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、1H-インダゾリルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ);

(89) 5または6員の非芳香族複素環ーオキシ(例、オキシラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、オキセタニルオキシ、チエタニルオキシ、ピロリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チオラニルオキシ、ピペリジルオキシ);

(90) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環ーオキシ(例、ジヒドロベンゾフリルオキシ);

(91) オキソ;

(92) C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル);

(93) C<sub>2-6</sub> アルケニルスルフィニル(例、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル);

(94) C<sub>2-6</sub> アルキニルスルフィニル(例、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル);

(95) C<sub>3-8</sub> シクロアルキルスルフィニル(例、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル);

(96) C<sub>3-8</sub> シクロアルケニルスルフィニル(例、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル);

(97) C<sub>6-10</sub> アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル);

(98) C<sub>3-8</sub> シクロアルキルーC<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル(例、シクロプロピルメチルスル

フィニル);

(99)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル- $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル (例、シクロペンテニルメチルスルフィニル);

(100)  $C_{1-6}$  アルキル-アミノチオカルボニル (例、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル);

(101) ジ $C_{1-6}$  アルキル-アミノチオカルボニル (例、ジメチルアミノチオカルボニル、ジエチルアミノチオカルボニル、ジプロピルアミノチオカルボニル);

(102) カルボキシ;

(103)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル);

(104)  $C_{2-6}$  アルケニルオキシ-カルボニル (例、エテニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル);

(105)  $C_{2-6}$  アルキニルオキシ-カルボニル (例、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル);

(106)  $C_{3-8}$  シクロアルキルオキシ-カルボニル (例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル);

(107)  $C_{3-8}$  シクロアルケニルオキシ-カルボニル (例、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロブテニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル);

(108)  $C_{6-10}$  アリールオキシ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル);

(109)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロプロピルエチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキ



シカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルエチルオキシカルボニル);

(110)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル- $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、シクロペンテニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルエチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルプロピルオキシカルボニル);

(111)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、フェニルメチルオキシカルボニル、フェニルエチルオキシカルボニル);

(112)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メキシ) を2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環-アミノ-カルバモイル (例、トリアジニル-アミノ-カルバモイル);

(113)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) およびオキソから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{2-3}$  アルキレンオキシ (例、エチレンオキシ);

(114)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ);

(115) オキソを有していてもよい  $C_{2-4}$  アルキレン (例、トリメチレン、テトラメチレン);

(116)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) およびオキソから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{2-4}$  アルケニレンオキシ (例、プロペニレンオキシ);

(117) ウレイド;

(118)  $N'-C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ -メチルウレイド、 $N'$ -エチルウレイド、 $N'$ -イソプロピルウレイド);

(119)  $N'-C_{3-8}$  シクロアルキル-ウレイド (例、 $N'$ -シクロヘキシルウレイド);

(120)  $N'-C_{6-10}$  アリール-ウレイド (例、 $N'$ -フェニルウレイド);

(121)  $N'-(C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル)-ウレイド (例、 $N'$ -ベンジルウレイド);

(122)  $N'$ ,  $N'$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチルウレイド);

(123)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N'$ ,  $N'$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチル- $N$ -メチルウレイド);

(124) 環状ウレイド (例、3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル、3-エチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル、3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル);

(125) ジ  $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル (例、ジエトキシホスホリル);

(126) ビス(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)ホスホリル(例、ビス(エチルアミノ)ホスホリル);

(127) 環状ホスホノ(例、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニル);および

(128) C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メキシ)で置換されていてもよいイミノからなる置換基群。

[0076] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0077] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0078] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の「置換基」としては、

(1)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2)置換基A群

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0079] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の「置換基」としては、

(1)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2)置換基A群(但し、オキソを除く)

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0080] 本明細書中、「置換基を有しているもよいアリアル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有しているもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキソを除く)から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0081] 本明細書中、「アシル」とは、

(1) ホルミル、

(2) 置換基を有しているもよいアルキル-カルボニル(例、C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル)、

(3) 置換基を有しているもよいアルケニル-カルボニル(例、C<sub>2-6</sub> アルケニル-カルボニル)、

(4) 置換基を有しているもよいアルキニル-カルボニル(例、C<sub>2-6</sub> アルキニル-カルボニル)、

(5) 置換基を有しているもよいシクロアルキル-カルボニル(例、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-カルボニル)、

(6) 置換基を有しているもよいシクロアルケニル-カルボニル(例、C<sub>3-8</sub> シクロアルケニル-カルボニル)、

(7) 置換基を有しているもよいアリール-カルボニル(例、C<sub>6-10</sub> アリール-カルボニル)、

(8) 置換基を有しているもよい複素環-カルボニル、

(9) カルボキシル、

(10) 置換基を有しているもよいアルコキシ-カルボニル(例、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル)、

(11) 置換基を有しているもよいアルケニルオキシ-カルボニル(例、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ-カルボニル)、

- (12) 置換基を有していてもよいアルキニルオキシ-カルボニル(例、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ-カルボニル)、
- (13) 置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ-カルボニル(例、 $C_{3-8}$  シクロアルキルオキシ-カルボニル)、
- (14) 置換基を有していてもよいシクロアルケニルオキシ-カルボニル(例、 $C_{3-8}$  シクロアルケニルオキシ-カルボニル)、
- (15) 置換基を有していてもよいシクロアルキニルオキシ-カルボニル(例、 $C_{3-8}$  シクロアルキニルオキシ-カルボニル)、
- (16) 置換基を有していてもよいアリールオキシ-カルボニル(例、 $C_{6-10}$  アリールオキシ-カルボニル)、
- (17) 置換基を有していてもよい複素環-オキシ-カルボニル、
- (18) 置換基を有していてもよいカルバモイル
- 等を示す。

[0082] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0083] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0084] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0085] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキル-カルボニル」の「置換基」としては、

- (1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例

、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0086] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル-カルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキシを除く)

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0087] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール-カルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキシを除く)

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0088] 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環-カルボニル」の「複素環」とは、例えば、

(1) 5または6員の単環式芳香族複素環(例、フラン、チオフェン、ピロール、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、ピリジン、ピラゾ

ール)、

(2) 8ないし12員の縮合芳香族複素環(例、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール)、

(3) 3ないし6員の単環式非芳香族複素環(例、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン)

等を示す。

上記「置換基を有していてもよい複素環-カルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、芳香族複素環-カルボニルの場合、オキソを除く)から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0089] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシ-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0090] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニルオキシ-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0091] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニルオキシ-カルボニル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0092] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ-カルボニル」の「

置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0093] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルケニルオキシカルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキソを除く)

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0094] 本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキニルオキシカルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキソを除く)

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0095] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、オキソを除く)  
から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0096] 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環-オキシ-カルボニル」の「複素環」とは、例えば、

(1) 5または6員の単環式芳香族複素環(例、フラン、チオフェン、ピロール、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、ピリジン、ピラゾール)、

(2) 8ないし12員の縮合芳香族複素環(例、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール)、

(3) 3ないし6員の単環式非芳香族複素環(例、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン)

等を示す。

上記「置換基を有していてもよい複素環-オキシ-カルボニル」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2) 置換基A群(但し、芳香族複素環-オキシ-カルボニルの場合、オキソを除く)  
から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0097] 本明細書中、「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、前記の「置換基を有



していてもよいアルキル(例、 $C_{1-6}$  アルキル)」、「置換基を有していてもよいアルケニル(例、 $C_{2-6}$  アルケニル)」、「置換基を有していてもよいアルキニル(例、 $C_{2-6}$  アルキニル)」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル(例、 $C_{3-8}$  シクロアルキル)」、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル(例、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル)」および「置換基を有していてもよいアリール(例、 $C_{6-10}$  アリール)」から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイルを示す。

[0098] 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環基(但し、炭素原子に結合手を有する)」としては、それぞれ炭素原子に結合手を有する、芳香族複素環基(例、単環式芳香族複素環基、縮合芳香族複素環基)、非芳香族複素環基(例、単環式非芳香族複素環基、縮合非芳香族複素環基)等が挙げられる。

[0099] 上記「置換基を有していてもよい複素環基(但し、炭素原子に結合手を有する)」の「置換基」としては、

(1)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2)置換基A群(但し、芳香族複素環基の場合、オキソを除く)から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0100] 本明細書中、「酸素原子を介して結合する基」としては、例えば、上記の「炭素原子を介して結合する基」を1個有していてもよいヒドロキシが挙げられる。

[0101] 本明細書中、「窒素原子を介して結合する基」としては、例えば、(1)ニトロ、(2)上記の「炭素原子を介して結合する基」を1または2個有していてもよいアミノが挙げられる。

[0102] 本明細書中、「硫黄原子を介して結合する基」としては、例えば、上記の「炭素原子を介して結合する基」または「窒素原子を介して結合する基」を1個有していてもよいメルカプトが挙げられ、該硫黄原子は酸化されていてもよい。

[0103] 本明細書中、「置換基を有していてもよい、炭素原子を介して結合する非芳香族複

素環基」の「炭素原子を介して結合する非芳香族複素環基」としては、3ないし8員（好ましくは5または6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環基、8ないし12員の飽和あるいは不飽和の縮合非芳香族複素環基等であつて、炭素原子に結合手を有する基が挙げられる。

[0104] 上記「置換基を有していてもよい、炭素原子を介して結合する非芳香族複素環基」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル）、および

(2) 置換基A群

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0105] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、インダニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプチル（例、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル））、 $C_{6-10}$ アリール（例、フェニル、ナフチル）、芳香族複素環基（例、単環式芳香族複素環基、縮合芳香族複素環基）、非芳香族複素環基（例、単環式非芳香族複素環基、縮合非芳香族複素環基）等が挙げられる。

[0106] 上記「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、

(1) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル）、および

(2) 置換基A群（但し、芳香環基の場合、オキソを除く）

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0107] 本明細書中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」とは、上記の「置換基を有していてもよいアルキル(例、C<sub>1-6</sub>アルキル)」、「置換基を有していてもよいアルケニル(例、C<sub>2-6</sub>アルケニル)」、「置換基を有していてもよいアルキニル(例、C<sub>2-6</sub>アルキニル)」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル(例、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)」、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル(例、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル)」および「置換基を有していてもよいアリール(例、C<sub>6-10</sub>アリール)」と同様のものが挙げられる。

[0108] 本明細書中、「置換基を有していてもよい環」の「環」としては、5または6員の非芳香族(好ましくは飽和)含窒素複素環(例、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン)等が挙げられる。

[0109] 上記「置換基を有していてもよい環」の「置換基」としては、

(1)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、および

(2)置換基A群

から選ばれる置換基が挙げられる。

置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。

[0110] 化合物(I)において、

[化17]

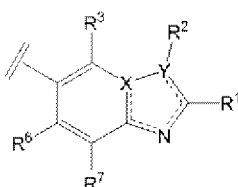
-----

[0112] は単結合または二重結合を示す。

[0113] 化合物(I)において、XおよびYは、一方が炭素原子であり、他方が窒素原子である。

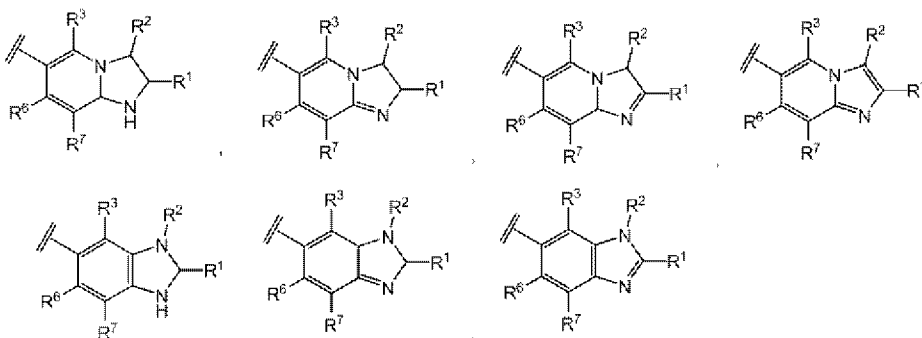
すなわち、化合物(I)の

[0114] [化18]



[0115] 部分としては、以下

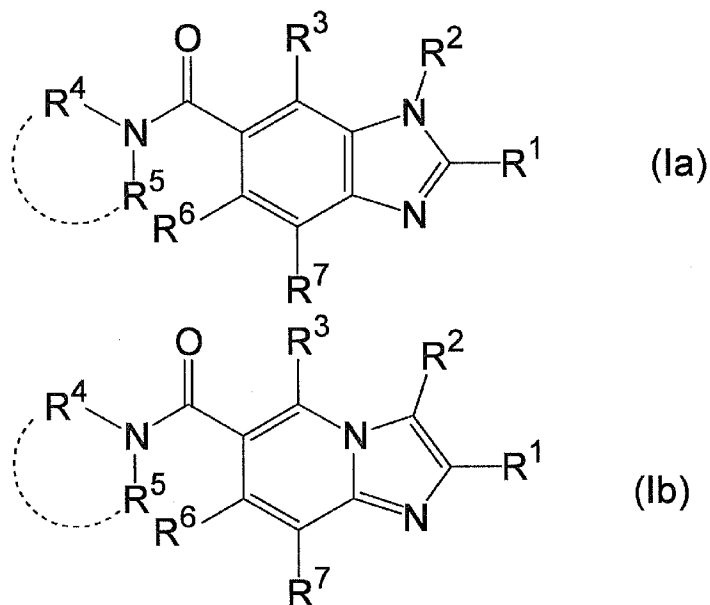
[0116] [化19]



[0117] が挙げられる。

[0118] 化合物(I)の好適な具体例としては、式(Ia)で表される化合物(化合物(Ia))および式(Ib)で表される化合物(本明細書中、「化合物(Ib)」と略記することがある)が挙げられる。

[0119] [化20]



[0120] 化合物(I)において、R<sup>1</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 炭素原子を介して結合する基、
- (4) 酸素原子を介して結合する基、

(5) 窒素原子を介して結合する基、または

(6) 硫黄原子を介して結合する基

を示す。

[0121]  $R^1$ の好ましい例としては、以下が挙げられる:

$R^1$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換基を有していてもよいアルキル、

(4) 置換基を有していてもよいアルケニル、

(5) 置換基を有していてもよいアルキニル、

(6) 置換基を有していてもよいシクロアルキル、

(7) 置換基を有していてもよいアリール、

(8) 置換基を有していてもよい、炭素原子を介して結合する非芳香族複素環基、

(9) アシル、

(10) 酸素原子を介して結合する基、

(11) 窒素原子を介して結合する基、または

(12) 硫黄原子を介して結合する基

であり;

より好ましくは、 $R^1$ は、

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

(3) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、

(4) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、

(5) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、

(6) 炭素原子を介して結合する基を1または2個有していてもよいアミノ、または

(7) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、

であり;

さらに好ましくは、 $R^1$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、
- (3) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ、
- (4) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルチオ、
- (5) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル、または
- (6) 炭素原子を介して結合する基を1または2個有していてもよいアミノ
- である。

特に好ましくは、R<sup>1</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ(例、アセチルオキシ)、および
- (d) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、tert-ブチル、イソブチル)、
- (3) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、
- (4) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルチオ(例、メチルチオ)、
- (5) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル(例、アセチル)、
- (6) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよいアミノ、または
- (7) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)
- であり;

より好ましくは、R<sup>1</sup>は、

- (1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、
- (b) ヒドロキシ、および
- (c) C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ(例、アセチルオキシ)
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、tert-ブチル、イソブチル)、

(2)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、または

(3)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ)

であり;

なかでも好ましくは、 $R^1$ が $C_{1-6}$  アルキル (特に、メチル) である。

[0122] 化合物(I)において、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状基を示す。

$R^2$ の好ましい例としては、以下が挙げられる:

$R^2$ は、

(1) 置換基を有していてもよい $C_{3-6}$  シクロアルキル、

(2) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール、または

(3) 置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族 (好ましくは飽和) 複素環基であり;

より好ましくは、 $R^2$ は、

(1)  $C_{3-6}$  シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ)、

(c)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)

、

(e) ジ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル)、および

(f) 環状カルバモイル (例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル、ナフチル)

、

(3)(a)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル (例、アセチル)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、および

(d) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル (例、エチル)

から選ばれる置換基をを1個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基 (例、

ピペリジル)であり;

さらに好ましくは、 $R^2$ は、

- (a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、
- (b)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)、
- (c)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、
- (d)  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、
- (e) ジ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル)、および
- (f) 環状カルバモイル(例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル、ナフチル)であり;

特に好ましくは、 $R^2$ は、フッ素原子を1個有するフェニルである。

[0123] 化合物(I)において、 $R^3$ は、

- (1)水素原子、
  - (2)ハロゲン原子、
  - (3)炭素原子を介して結合する基、
  - (4)酸素原子を介して結合する基、
  - (5)窒素原子を介して結合する基、または
  - (6)硫黄原子を介して結合する基
- を示す。

$R^3$ としては、水素原子が好ましい。

[0124] 化合物(I)において、 $R^4$ は、置換基を有していてもよい環状基を示す。

$R^4$ は、好ましくは、

- (1) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール、
  - (2) 置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$  シクロアルキル、または
  - (3) 置換基を有していてもよい複素環基
- である。

なかでも、 $R^4$ のより好ましい態様としては、

- (1)(a)(i) ヒドロキシ、



- (ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、
- (iii)  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、エチルカルバモイル)、
- (iv) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、
- (v) 5員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル)、
- (vi) 5員の芳香族複素環基(例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル))および
- (vii) カルボキシ
- から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、イソプロピル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、
- (b) 5員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル))を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、
- (c)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、
- (d) カルバモイル、
- (e)  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、エチルカルバモイル)、
- (f) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、
- (g) ジ $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル(例、ジエチルスルファモイル)、
- (h)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、エチルカルボニルアミノ)、
- (i)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N-( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、N-エチルカルボニル-N-メチルアミノ)、
- (j)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、N', N'-ジエチル-N-メチルウレイド)、
- (k) N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、N', N'-ジエチルウレイド)、
- (l)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1個有していてもよい5員の芳香族複素環基(例、オキサジアゾリル(例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾリル-3-イル)、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル))、
- (m)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および
- (ii) オキソ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい6員の非芳香族複素環基(例、テトラヒドロピリミジニル(例、2-テトラヒドロピリミジニル))、

(n) 5または6員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル)、および

(o) カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)；

(2)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b) ジC<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル))；または

(3)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)、

(b) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c) ジC<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい6員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル(例、4-ピペリジル))である。

[0125] あるいは、R<sup>4</sup>の別のより好ましい態様としては、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii) 1) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

2) ヒドロキシ、

3) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)、

4) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

5) カルバモイル、

6) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

7) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_{1-10}$  アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(iv) 1)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

2) ヒドロキシ、

3)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

4)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

6) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(v) N- $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル(例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(vi) ジ $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル(例、ジエトキシホスホリル)、

(vii) ビス( $C_{1-6}$  アルキルアミノ)ホスホリル(例、ビス(エチルアミノ)ホスホリル)、

(viii) 環状ホスホノ(例、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニル)、

(ix) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(x) 1) ヒドロキシ、

2) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および

3) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル

(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(xi) ヒドロキシを1個有しているもよい $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(xii)  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(xiii) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル(例、チアゾリルカルバモイル)

、

(xiv) 1)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、メキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有しているもよい5または6員の芳香族複素環基(例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-イル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、ピリジル(例、2-ピリジル))、

(xv)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有しているもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル)、

(xvi) 1)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有しているもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)

2)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

3) オキソ、および

4)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有しているもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、イミダゾリジニル(例、1-イミダゾリジニル)、ピペリジル(例、ピペリジノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(例、1, 1-ジオキシドチオモルホリノ))、

(xvii) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、テトラヒドロベンゾチアゾリル)

、

(xviii) カルボキシ、

(xix)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ)、

(xx)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ(例、エチレンジオキシ)、および

(xxi)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)で置換されたイミノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、

(b) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル))を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、イソプロピルカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(e) カルバモイル、

(f)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(iv) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(v) カルバモイル、

(vi) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

(vii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(g)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル (例、シクロヘキシル)、

(iv)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)、

(v) 5または6員の芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および

(vi)  $ジC_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $ジC_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(h)  $N-C_{1-6}$  アルコキシ-N- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(i)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{6-10}$  アリールカルバモイル (例、N-エチル-N-フェニルカルバモイル)、

(j) ヒドロキシを1個有していてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルバモイル (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(k)  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(l) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル (例、チアゾリルカルバモイル)、

(m)(i) ヒドロキシ、

(ii) ヒドロキシを1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、および

(iii) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(n)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)、

(o)  $ジC_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、ジエチルスルファモイル)、

(p) 5または6員の芳香族複素環-スルファモイル (例、チアゾリルスルファモイル、

イソオキサゾリルスルファモイル)、

(q)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)から選ばれる置換基を1個有していてもよい環状スルファモイル(例、ピペリジノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニル、テトラヒドロキノリニルスルホニル)、

(r) (i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、および

(ii) ヒドロキシ、

から選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、エチルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、(1-エチルプロピル)カルボニルアミノ)、

(s) アミノ、

(t) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ)、

(u)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-(C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、 $N$ -エチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ)、

(v)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(w) モノ(5または6員の芳香族複素環-カルボニル)アミノ(例、ピリジルカルボニルアミノ)、

(x)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、エチルスルホニルアミノ)、

(y)  $N-C_{6-10}$  アリール- $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、 $N$ -フェニル- $N$ -メチルスルホニルアミノ)、

(z)  $N'-C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ -エチルウレイド、 $N'$ -イソプロピルウレイド)、

(aa)  $N'-C_{3-8}$  シクロアルキル-ウレイド(例、 $N'$ -シクロヘキシルウレイド)、

(ab)  $N'-C_{6-10}$  アリール-ウレイド(例、 $N'$ -フェニルウレイド)、

(ac)  $N'-(C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル)-ウレイド(例、 $N'$ -ベンジルウレイド)

、

(ad)  $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチルウレイド)、

(ae)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチル- $N$ -メチルウレイド)、

(af) 5ないし7員の環状カルバモイルアミノ (例、ピペリジノカルボニルアミノ)、

(ag)(i)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、および

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基 (例、フリル (例、2-フリル)、チアゾリル (例、4-チアゾリル)、オキサジアゾリル (例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、トリアゾリル (例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル)、ピラゾリル (例、1H-ピラゾール-1-イル)、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル))、

(ah) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基 (例、ベンゾチアゾリル)、

(ai)(i)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、および

(ii) オキソ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル (例、1-ピロリジニル)、イミダゾリジニル (例、イミダゾリジン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル (例、1-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジル (例、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル))、

(aj) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基 (例、ジヒドロイミダゾチアゾリル、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル)、

(ak) カルボキシ、

(al) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(am)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環チオ (例、イミダゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ)、



(an)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル(例、エテニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環オキシ(例、ピリジルオキシ、チアジアゾリルオキシ)、

(ao)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環オキシ(例、ジヒドロベンゾフリルオキシ)、

(ap)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(aq)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ(例、フェノキシ)、および

(ar)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、メチルチオ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル);

(2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b) ジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル));

(3) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル);

(4)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c) ジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ペリジル(例、4-ペリジル));

- (5)(a) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル(例、アセチル)、および  
 (b) オキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソベンゾフリル);または

- (6) オキシ基を1個有していてもよいベンゼン環と縮合したC<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、テトラヒドロベンゾシクロヘプチル(例、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル))

である。

[0126] 化合物(I)において、R<sup>5</sup>は、水素原子、または、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

R<sup>5</sup>としては、

- (1) 水素原子、または
- (2) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルが好ましく、なかでも
- (1) 水素原子、または
- (2) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)が好ましい。

[0127] 化合物(I)において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、隣接する窒素原子とともに形成してもよい置換基を有していてもよい環としては、置換基を有していてもよい5または6員の非芳香族(好ましくは飽和)含窒素複素環(例、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン)が好ましく、なかでも、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい1-ピペラジンが好ましい。

[0128] 化合物(I)において、R<sup>6</sup>は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子、
- (3)炭素原子を介して結合する基、
- (4)酸素原子を介して結合する基、

(5)窒素原子を介して結合する基、または  
 (6)硫黄原子を介して結合する基  
 を示す。

$R^6$ としては、

- (1) 水素原子、または
  - (2) ハロゲン原子(例、フッ素原子)
- が好ましく、なかでも水素原子が好ましい。

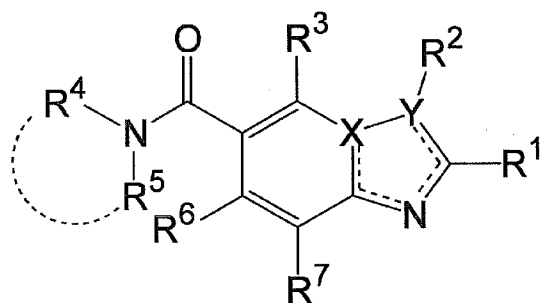
[0129] 化合物(I)において、 $R^7$ は、

- (1)水素原子、
  - (2)炭素原子を介して結合する基、
  - (3)酸素原子を介して結合する基、
  - (4)窒素原子を介して結合する基、または
  - (5)硫黄原子を介して結合する基
- を示す。

$R^7$ としては、水素原子が好ましい。

[0130] 化合物(I)の好適な実施形態としては、以下が挙げられる：  
 式

[0131] [化21]



[0132] [式中、

XおよびYは、一方が炭素原子であり、他方が窒素原子であり；  
 $R^1$ が、

- (1) 水素原子、

- (2) ハロゲン原子、
- (3) 置換基を有していてもよいアルキル、
- (4) 置換基を有していてもよいアルケニル、
- (5) 置換基を有していてもよいアルキニル、
- (6) 置換基を有していてもよいシクロアルキル、
- (7) 置換基を有していてもよい、炭素原子を介して結合する非芳香族複素環基、
- (8) 酸素原子を介して結合する基、
- (9) 窒素原子を介して結合する基、または
- (10) 硫黄原子を介して結合する基

(好ましくは、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルであり、より好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキルである)であり;

$R^2$ が、置換基を有していてもよい環状基

(好ましくは、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基であり)であり;

$R^3$ が、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 炭素原子を介して結合する基、
- (4) 酸素原子を介して結合する基、
- (5) 窒素原子を介して結合する基、または
- (6) 硫黄原子を介して結合する基

(好ましくは、水素原子)であり;

$R^4$ が、置換基を有していてもよい環状基

(好ましくは、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル、または置換基を有していてもよい複素環基

であり)であり;

$R^5$ が、水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基

(好ましくは、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり)であり;

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよく;

$R^6$ が、

- (1) 水素原子、
  - (2) ハロゲン原子、
  - (3) 炭素原子を介して結合する基、
  - (4) 酸素原子を介して結合する基、
  - (5) 窒素原子を介して結合する基、または
  - (6) 硫黄原子を介して結合する基
- (好ましくは、水素原子またはハロゲン原子)であり;

$R^7$ が、

- (1) 水素原子、
  - (2) 炭素原子を介して結合する基、
  - (3) 酸素原子を介して結合する基、
  - (4) 窒素原子を介して結合する基、または
  - (5) 硫黄原子を介して結合する基
- (好ましくは、水素原子)であり;および

[0133] [化22]

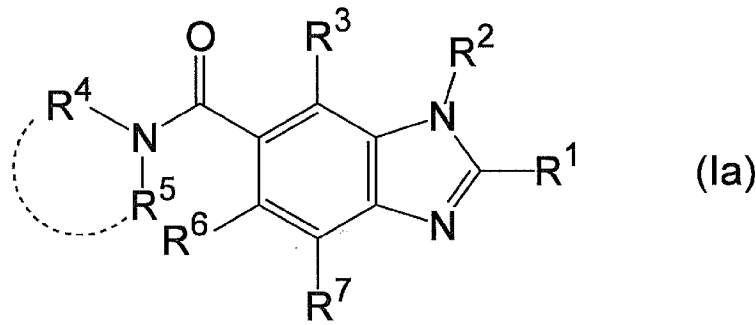
-----

[0134] は単結合または二重結合を示す]で表される化合物。

[0135] 化合物(I)には、化合物(Ia)で表されるベンゾイミダゾール誘導体、および、化合物(Ib)で表されるイミダゾピリジン誘導体が包含される。以下、化合物(Ia)および化合物(Ib)のそれぞれ好ましい化合物について説明する。

[0136] 化合物(Ia)

[0137] [化23]



[0138] [式中、各記号は前記と同意義である。]

[0139] 化合物(Ia)としては、以下が好ましい:

(化合物(Ia-A))

$R^1$ が、

- (1) 水素原子、
  - (2) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル、
  - (3) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ、
  - (4) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ、
  - (5) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、
  - (6) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール、または
  - (7) 炭素原子を介して結合する基を1または2個有していてもよいアミノ
- であり;

$R^2$ が、

- (1) 置換基を有していてもよい $C_{3-6}$  シクロアルキル、
  - (2) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール、または
  - (3) 置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族(好ましくは飽和)複素環基で
- あり;

$R^3$ が、水素原子であり;

$R^4$ が、

- (1) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール、
- (2) 置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$  シクロアルキル、または
- (3) 置換基を有していてもよい複素環基であり;

$R^5$ が、

(1) 水素原子、または

(2) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり;あるいは

$R^4$ および $R^5$ は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい5または6員の非芳香族(好ましくは飽和)含窒素複素環を形成し;

$R^6$ が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物(Ia)。

[0140] (化合物(Ia-B))

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキルであり;

$R^2$ が、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基であり;

$R^3$ が、水素原子であり;

$R^4$ が、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル基、または置換基を有していてもよい複素環基であり;

$R^5$ が、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり;

$R^6$ が、水素原子またはハロゲン原子であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物(Ia)。

[0141] (化合物(Ia-C))

$R^1$ が

(1) 水素原子、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、および

(c)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセチルオキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチ

ル、tert-ブチル、イソブチル)、

(3) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ、エトキシ)または

(4) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルチオ(例、メチルチオ)であり;

R<sup>2</sup>が、

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(b) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)、

(c) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、

(e) ジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル)、および

(f) 環状カルバモイル(例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル、ナフチル)であり;

R<sup>3</sup>が、水素原子であり;

R<sup>4</sup>が、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii) C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、エチルカルバモイル)、

(iv) ジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、

(v) 5員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル)

(vi) 5員の芳香族複素環基(例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル))および

(vii) カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、イソプロピル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、

(b) 5員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル))を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)、

(c) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、



- (d) カルバモイル、
- (e)  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、エチルカルバモイル)、
- (f) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、
- (g) ジ $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、ジエチルスルファモイル)、
- (h)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ (例、エチルカルボニルアミノ)、
- (i)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N-( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ (例、N-エチルカルボニル-N-メチルアミノ)、
- (j)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、N', N'-ジエチル-N-メチルウレイド)、
- (k) N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、N', N'-ジエチルウレイド)、
- (l)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1個有していてもよい5員の芳香族複素環基 (例、オキサジアゾリル (例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾリル-3-イル)、ピラゾリル (例、1H-ピラゾール-1-イル))、
- (m)(i)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、および
- (ii) オキソ
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい6員の非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピリミジニル (例、1-テトラヒドロピリミジニル))、
- (n) 5または6員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル)、および
- (o) カルボキシ
- から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)、
- (2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、および
- (b) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)
- から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基 (例、チアゾリル (例、2-チアゾリル)、ピリジル (例、2-ピリジル、3-ピリジル))、または
- (3)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ) を1または2個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c)  $\text{ジ}C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい6員の非芳香族複素環基 (例、ピペリジル (例、4-ピペリジル)) であり;

$R^5$ が、

(1) 水素原子、または

(2)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) であり;

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は、隣接する窒素原子とともに $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルを1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよい1-ピペラジンを形成し;

$R^6$ が、水素原子であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物 (Ia)。

[0142] (化合物 (Ia-D))

$R^1$ が、

(1) 水素原子、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、

(c)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ (例、アセチルオキシ)、および

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、tert-ブチル、イソブチル)、

(3)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、

(4)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ)、

(5)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル (例、アセチル)、

(6)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよいアミノ、または

(7)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)

であり;

$R^2$ が、

(1)  $C_{3-6}$  シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)、

(c)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)

、

(e)  $C_{1-6}$  ジアルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル)、および

(f) 環状カルバモイル(例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル、ナフチル)

、

(3)(a)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル(例、アセチル)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、および

(d) ヒドロキシを1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、エチル)

から選ばれる置換基をを1個有していてもよいピペリジルであり;

$R^3$ が、水素原子であり;

$R^4$ が、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii) 1) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

2) ヒドロキシ、

3)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)、

4) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) カルバモイル、

6)  $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(iv) 1)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

2) ヒドロキシ、

3)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

4)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

6) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(v) N- $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル(例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(vi) ジ $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル(例、ジエトキシホスホリル)、

(vii) ビス( $C_{1-6}$  アルキルアミノ)ホスホリル(例、ビス(エチルアミノ)ホスホリル)、

(viii) 環状ホスホノ(例、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニル)、

(ix) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(x) 1) ヒドロキシ、

2) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および

び

3) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル  
(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼ  
パン-1-イルカルボニル)、

(xi) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキル-カルバモイル(例、  
シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(xii) C<sub>6-10</sub> アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(xiii) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル(例、チアゾリルカルバモイル)

、

(xiv) 1) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル)、および

2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、メキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(  
例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル)、トリアゾリル(  
例、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 4-ト  
リアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-  
イル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、ピリジル(例、  
2-ピリジル))、

(xv) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の  
縮合芳香族複素環基(例、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル)、

(xvi) 1) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、  
メチル)

2) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

3) オキソ、および

4) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環  
基(例、イミダゾリジニル(例、1-イミダゾリジニル)、ピペリジル(例、ピペリジノ)、ピペ  
ラジニル(例、1-ピペラジニル)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(例、1, 1-ジ  
オキシドチオモルホリノ))、

(xvii) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、テトラヒドロベンゾチアゾリル)

- 、
- (xviii) カルボキシ、
- (xix)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ)、
- (xx)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ(例、エチレンジオキシ)、および
- (xxi)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)で置換されたイミノ
- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、
- (b) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル))を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、イソプロピルカルボニル)、
- (d)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、
- (e) カルバモイル、
- (f)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、
- (iv) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および
- 2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)
- から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、
- (v) カルバモイル、
- (vi) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および
- (vii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)
- から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

- (g)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ)、  
 (ii) ヒドロキシ、  
 (iii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル (例、シクロヘキシル)、  
 (iv)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)、  
 (v) 5または6員の芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および  
 (vi) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(h) N- $C_{1-6}$  アルコキシ-N- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(i) N- $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{6-10}$  アリールカルバモイル (例、N-エチル-N-フェニルカルバモイル)、

(j) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルバモイル (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(k)  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(l) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル (例、チアゾリルカルバモイル)、

(m)(i) ヒドロキシ、

(ii) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、および

(iii) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(n)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)、

(o) ジ $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル (例、ジエチルスルファモイル)、

(p) 5または6員の芳香族複素環—スルファモイル(例、チアゾリルスルファモイル、イソキサゾリルスルファモイル)、

(q)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)から選ばれる置換基を1個有していてもよい環状スルファモイル(例、ピペリジノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニル、テトラヒドロキノリニルスルホニル)、

(r) (i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、および

(ii) ヒドロキシ、  
から選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ( $C_{1-6}$  アルキル—カルボニル)アミノ(例、エチルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、(1-エチルプロピル)カルボニルアミノ)、

(s) アミノ、

(t) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール—カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ)、

(u)  $N-C_{1-6}$  アルキル— $N-(C_{1-6}$  アルキル—カルボニル)アミノ(例、 $N$ -エチルカルボニル— $N$ -メチルアミノ)、

(v)  $C_{1-6}$  アルコキシ—カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(w) モノ(5または6員の芳香族複素環—カルボニル)アミノ(例、ピリジルカルボニルアミノ)、

(x)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、エチルスルホニルアミノ)、

(y)  $N-C_{6-10}$  アリール— $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、 $N$ -フェニル— $N$ -メチルスルホニルアミノ)、

(z)  $N'-C_{1-6}$  アルキル—ウレイド(例、 $N'$ -エチルウレイド、 $N'$ -イソプロピルウレイド)、

(aa)  $N'-C_{3-8}$  シクロアルキル—ウレイド(例、 $N'$ -シクロヘキシルウレイド)、

(ab)  $N'-C_{6-10}$  アリール—ウレイド(例、 $N'$ -フェニルウレイド)、

(ac)  $N'-(C_{6-10}$  アリール— $C_{1-6}$  アルキル)—ウレイド(例、 $N'$ -ベンジルウレイド)



- 、
- (ad)  $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチルウレイド)、
- (ae)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド (例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチル- $N$ -メチルウレイド)、
- (af) 5ないし7員の環状カルバモイルアミノ (例、ピペリジノカルボニルアミノ)、
- (ag)(i)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、
- (ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、および
- (iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ)
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基 (例、フリル (例、2-フリル)、チアゾリル (例、4-チアゾリル)、オキサジアゾリル (例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、トリアゾリル (例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル)、ピラゾリル (例、1H-ピラゾール-1-イル)、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル))、
- (ah) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基 (例、ベンゾチアゾリル)、
- (ai)(i)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル)、および
- (ii) オキソ
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル (例、1-ピロリジニル)、イミダゾリジニル (例、イミダゾリジン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル (例、1-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジニル (例、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル))、
- (aj) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基 (例、ジヒドロイミダゾチアゾリル、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル)、
- (ak) カルボキシ、
- (al) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
- (am)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよい5または6員の芳香

族複素環チオ(例、イミダゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ)、

(an)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル(例、エテニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環オキシ(例、ピリジルオキシ、チアジアゾリルオキシ)、

(ao)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環-オキシ(例、ジヒドロベンゾフリルオキシ)、

(ap)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(aq)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい $C_{6-10}$  アリールオキシ(例、フェノキシ)、および

(ar)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、メチルチオ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)；

(2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル))；

(3) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル)；

(4)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ピ

ペリジル(例、4-ピペリジル));

(5)(a)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル(例、アセチル)、および

(b) オキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソベンゾフリル);または

(6) オキシ基を1個有していてもよいベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、テトラヒドロベンゾシクロヘプチル(例、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル))

であり;

$R^5$ が、

(1) 水素原子、または

(2)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)

であり;あるいは、

$R^4$ および $R^5$ が、隣接する窒素原子とともに、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい1-ピペラジンを形成し;

$R^6$ が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物(Ia)。

[0143] (化合物(Ia-E))

$R^1$ が、

(1)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、および

(c)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ(例、アセチルオキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、tert-ブチル、イソブチル)、

(2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ、エトキシ)、または

(3) C<sub>1-6</sub> アルキルチオ(例、メチルチオ)

であり;

R<sup>2</sup>が、

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(b) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)、

(c) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、

(e) ジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル)、および

(f) 環状カルバモイル(例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル、ナフチル)

であり;

R<sup>3</sup>が、水素原子であり;

R<sup>4</sup>が、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii) 1) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

2) ヒドロキシ、

3) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)、

4) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

5) カルバモイル、

6) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

7) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC<sub>1-10</sub> アルキルカルバモイル(例、

メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイ

ル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(iv) 1)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

2) ヒドロキシ、

3)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

4)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

6) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(v) N- $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル(例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(vi) ジ $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル(例、ジエトキシホスホリル)、

(vii) ビス( $C_{1-6}$  アルキルアミノ)ホスホリル(例、ビス(エチルアミノ)ホスホリル)、

(viii) 環状ホスホノ(例、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニル)、

(ix) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(x) 1) ヒドロキシ、

2) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および

3) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(xi) ヒドロキシを1個有していてもよい $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルバモイル(例、

シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(xii)  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(xiii) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル (例、チアゾリルカルバモイル)

、

(xiv) 1)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基 (例、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル)、トリアゾリル (例、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-イル)、オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、ピリジル (例、2-ピリジル))、

(xv)  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環基 (例、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル)、

(xvi) 1)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル) を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル)

2)  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニル)、

3) オキソ、および

4)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基 (例、イミダゾリジニル (例、1-イミダゾリジニル)、ピペリジル (例、ピペリジノ)、ピペラジニル (例、1-ピペラジニル)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル (例、1, 1-ジオキシドチオモルホリノ))、

(xvii) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロベンゾチアゾリル)

、

(xviii) カルボキシ、

(xix)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル) を1個有していても

よい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニ

ルアミノ)、

(xx)  $C_{1-3}$  アルケレンジオキシ(例、エチレンジオキシ)、および

(xxi)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)で置換されたイミノ

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、

(b) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル))を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、イソプロピルカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(e) カルバモイル、

(f)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(iv) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(v) カルバモイル、

(vi) ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

(vii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(g)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

(iv)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(v) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

(vi) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(h) N-C<sub>1-6</sub> アルコキシ-N-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)、

(i) N-C<sub>1-6</sub> アルキル-N-C<sub>6-10</sub> アリールカルバモイル(例、N-エチル-N-フェニルカルバモイル)、

(j) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキルカルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(k) C<sub>6-10</sub> アリールカルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(l) 5または6員の芳香族複素環カルバモイル(例、チアゾリルカルバモイル)、

(m)(i) ヒドロキシ、

(ii) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル)、および

(iii) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(n) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルスルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)、

(o) ジC<sub>1-6</sub> アルキルスルファモイル(例、ジエチルスルファモイル)、

(p) 5または6員の芳香族複素環スルファモイル(例、チアゾリルスルファモイル、イソキサゾリルスルファモイル)、

(q)(i) C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)、および



- (ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)  
から選ばれる置換基を1個有していてもよい環状スルファモイル(例、ピペリジノスル  
ホニル、1-ピペラジニルスルホニル、テトラヒドロキノリニルスルホニル)、
- (r) (i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、および  
(ii) ヒドロキシ、  
から選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、エチルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルア  
ミノ、(1-エチルプロピル)カルボニルアミノ)、
- (s) アミノ、
- (t) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール-カルボ  
ニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ)、
- (u)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-(C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、 $N$ -エチル  
カルボニル- $N$ -メチルアミノ)、
- (v)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (w) モノ(5または6員の芳香族複素環-カルボニル)アミノ(例、ピリジルカルボニ  
ルアミノ)、
- (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、エチルスルホニルアミノ)、
- (y)  $N-C_{6-10}$  アリール- $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、 $N$ -フェニル- $N$   
-メチルスルホニルアミノ)、
- (z)  $N'-C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ -エチルウレイド、 $N'$ -イソプロピルウレ  
イド)、
- (aa)  $N'-C_{3-8}$  シクロアルキル-ウレイド(例、 $N'$ -シクロヘキシルウレイド)、
- (ab)  $N'-C_{6-10}$  アリール-ウレイド(例、 $N'$ -フェニルウレイド)、
- (ac)  $N'-(C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル)-ウレイド(例、 $N'$ -ベンジルウレイド)  
、
- (ad)  $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチルウレイド)、
- (ae)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエ  
チル- $N$ -メチルウレイド)、

(af) 5ないし7員の環状カルバモイルアミノ(例、ピペリジノカルボニルアミノ)、

(ag)(i)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、および

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、フリル(例、2-フリル)、チアゾリル(例、4-チアゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル)、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル))、

(ah) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル)、

(ai)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および

(ii) オキソ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、1-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジニル(例、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル))、

(aj) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、ジヒドロイミダゾチアゾリル、テトラヒドロトリアゾロアゼピニル)、

(ak) カルボキシ、

(al) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(am)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環チオ(例、イミダゾリルチオ、ピリジニルチオ、ピリミジニルチオ)、

(an)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル(例、エテニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環オキシ(例、ピリジルオキシ、チアジアゾリルオキシ)、

(ao)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環オキシ(例、ジヒドロベンゾフリルオキシ)、

(ap)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(aq)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ(例、フェノキシ)、および

(ar)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、メチルチオ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)；

(2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b)  $\text{ジ}C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル))；

(3) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル)；

(4)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c)  $\text{ジ}C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ペリジル(例、4-ペリジル))；

(5)(a)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル(例、アセチル)、および

(b) オキソ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(

例、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソベンゾフリル);または

(6) オキシ基を1個有していてもよいベンゼン環と縮合したC<sub>3-8</sub>シクロアルキル(例、テトラヒドロベンゾシクロヘプチル(例、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル))

であり;

R<sup>5</sup>が、

(1) 水素原子、または

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル)

であり;あるいは、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、隣接する窒素原子とともに、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アール(例、フェニル)を1個有していてもよい1-ピペラジンを形成し;

R<sup>6</sup>が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

であり;

R<sup>7</sup>が、水素原子である、化合物(Ia)。

[0144] (化合物(Ia-F))

R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル(特に、メチル)であり;

R<sup>2</sup>が、フッ素原子を1個有するフェニルであり;

R<sup>3</sup>が、水素原子であり;

R<sup>4</sup>が、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii) 1) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

2) ヒドロキシ、

3) C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ)、

4) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) カルバモイル、

6) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル)、

(iv) 1)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)、

2) ヒドロキシ、

3)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

4)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

5) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

6) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジ  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(v) N- $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルコシカルバモイル(例、N-メキシ-N-メチルカルバモイル)、

(vi) ジ  $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル(例、ジエトキシホスホリル)、

(vii) ビス( $C_{1-6}$  アルキルアミノ)ホスホリル(例、ビス(エチルアミノ)ホスホリル)、

(viii) 環状ホスホノ(例、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル、2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフェパニル)、

(ix) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(x) 1) ヒドロキシ、

2) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル)、および

3) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル)、

(xi) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキル-カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(xii) C<sub>6-10</sub> アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(xiii) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル(例、チアゾリルカルバモイル)

、

(xiv) 1) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル)、および

2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、メキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-2-イル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、ピリジル(例、2-ピリジル))、

(xv) C<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル)、

(xvi) 1) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル)

2) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

3) オキソ、および

4) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環

基(例、イミダゾリジニル(例、1-イミダゾリジニル)、ピペリジル(例、ピペリジノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(例、1, 1-ジオキシドチオモルホリノ))、

(xvii) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、テトラヒドロベンゾチアゾリル)

、

(xviii) カルボキシ、

(xix)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ)、

(xx)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ(例、エチレンジオキシ)、および

(xxi)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)で置換されたイミノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル)、

(b) 5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル))を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、イソプロピルカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(e) カルバモイル、

(f)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、

(iv) 1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

2)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(v) カルバモイル、

(vi)  $\text{ジ}C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

(vii)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキル-カルバモイル(例、

メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、1-エチルプロピルカルバモイル、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、1,1,3, 3-テトラメチルブチルカルバモイル;好ましくは、C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル)、

(g)(i) C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ)、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) C<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロヘキシル)、

(iv) C<sub>6-10</sub> アリール(例、フェニル)、

(v) 5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

(vi) ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいジC<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル、N-イソブチル-N-メチルカルバモイル)、

(h) N-C<sub>1-6</sub> アルコキシ-N-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル(例、N-メキシ-N-メチルカルバモイル)、

(i) N-C<sub>1-6</sub> アルキル-N-C<sub>6-10</sub> アリールカルバモイル(例、N-エチル-N-フェニルカルバモイル)、

(j) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキル-カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、

(k) C<sub>6-10</sub> アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(l) 5または6員の芳香族複素環-カルバモイル(例、チアゾリルカルバモイル)、

(m)(i) ヒドロキシ、

(ii) ヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、メチル、エチル)、および

(iii) カルバモイル

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、アゼ



パン-1-イルカルボニル)、

(n)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル)、

(o) ジ  $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル(例、ジエチルスルファモイル)、

(p) 5または6員の芳香族複素環-スルファモイル(例、チアゾリルスルファモイル、イソキサゾリルスルファモイル)、

(q)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)から選ばれる置換基を1個有していてもよい環状スルファモイル(例、ピペリジノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニル、テトラヒドロキノリニルスルホニル)、

(r)(i)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メキシ)、および

(ii) ヒドロキシ、

から選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、エチルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、(1-エチルプロピル)カルボニルアミノ)、

(s) アミノ、

(t) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ)、

(u)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-(C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、 $N$ -エチルカルボニル- $N$ -メチルアミノ)、

(v)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(w) モノ(5または6員の芳香族複素環-カルボニル)アミノ(例、ピリジルカルボニルアミノ)、

(x)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、エチルスルホニルアミノ)、

(y)  $N-C_{6-10}$  アリール- $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例、 $N$ -フェニル- $N$ -メチルスルホニルアミノ)、

(z)  $N'-C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ -エチルウレイド、 $N'$ -イソプロピルウレ

イド)、

(aa)  $N' - C_{3-8}$  シクロアルキル-ウレイド(例、 $N'$ -シクロヘキシルウレイド)、

(ab)  $N' - C_{6-10}$  アリール-ウレイド(例、 $N'$ -フェニルウレイド)、

(ac)  $N' - (C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル)-ウレイド(例、 $N'$ -ベンジルウレイド)

、

(ad)  $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチルウレイド)、

(ae)  $N - C_{1-6}$  アルキル- $N'$ ,  $N'$ -ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、 $N'$ ,  $N'$ -ジエチル- $N$ -メチルウレイド)、

(af) 5ないし7員の環状カルバモイルアミノ(例、ピペリジノカルボニルアミノ)、

(ag)(i)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、  
および

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、フリル(例、2-フリル)、チアゾリル(例、4-チアゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル)、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル))、

(ah) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル)、

(ai)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)、および

(ii) オキソ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、1-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジニル(例、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル))、

(aj) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、ジヒドロイミダゾチアゾリル、テトラ

ヒドロリアゾロアゼピニル)、

(ak) カルボキシ、

(al) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(am)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい5または6員の芳香族複素環チオ(例、イミダゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ)、

(an)(i)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル(例、エテニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環オキシ(例、ピリジルオキシ、チアジアゾリルオキシ)、

(ao)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環ーオキシ(例、ジヒドロベンゾフリルオキシ)、

(ap)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)を1個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(aq)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、および

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ(例、フェノキシ)、および

(ar)  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ(例、メチルチオ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル);

(2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシーカルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b)  $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル));

(3) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基(例、ベンゾチアゾリル);

(4)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール(例

、フェニル)を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル)、

(b) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c) ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル(例、4-ピペリジル));

(5)(a) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(例、アセチル)、および

(b) オキソ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい8ないし12員の縮合非芳香族複素環基(例、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソベンゾフリル);または

(6) オキソ基を1個有していてもよいベンゼン環と縮合したC<sub>3-8</sub>シクロアルキル(例、テトラヒドロベンゾシクロヘプチル(例、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル))

であり;

R<sup>5</sup>が、

(1) 水素原子、または

(2) C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル)

であり;あるいは、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、隣接する窒素原子とともに、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)を1個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい1-ピペラジンを形成し;

R<sup>6</sup>が、水素原子であり;

R<sup>7</sup>が、水素原子である、化合物(Ia)。

[0145] (化合物(Ia-G))

実施例1~83および85~306に記載の化合物。

[0146] (化合物(Ia-H))

N-[4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

N-[4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル]-2-メチル-1-フェニル-1H-ベ

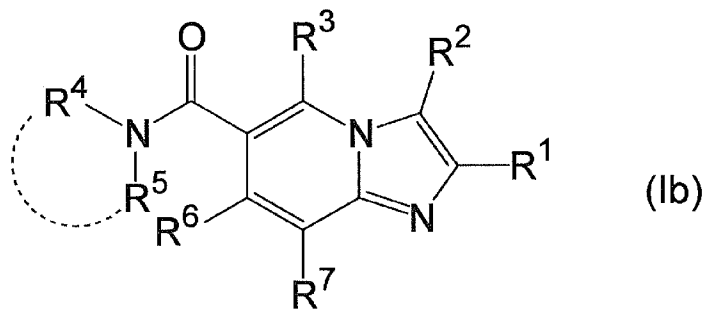
ンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

N-[4-[(ジエチルカルバモイル)アミノ]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩;

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩。

[0147] 化合物 (Ib)

[0148] [化24]



[0149] [式中、各記号は前記と同意義である。]

化合物 (Ib) としては、

$R^1$  が、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、
- (3) 置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、または
- (4) 置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオであり;

$R^2$  が、

- (1) 置換基を有していてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、
- (2) 置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール、または
- (3) 置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族(好ましくは飽和)複素環基であり;

$R^3$  が、水素原子であり;

$R^4$  が、

- (1) 置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール、
- (2) 置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環基、または

(3) 置換基を有していてもよい単環式非芳香族複素環基であり;

$R^5$ が、

(1) 水素原子、または

(2) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり;

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい5または6員の非芳香族(好ましくは飽和)含窒素複素環を形成し;

$R^6$ が、水素原子であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物が好ましい。

[0150] さらに、化合物(Ib)としては、

$R^1$ が

(1)水素原子、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) ヒドロキシ、および

(c)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセチルオキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、tert-ブチル、イソブチル)、

(3)  $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)または

(4)  $C_{6-10}$ アリール(例、フェニル)を1個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ)であり;

$R^2$ が、

(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ)、

(c)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(d)  $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、

(e) ジ $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル)、および

(f) 環状カルバモイル(例、モルホリノカルボニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール(例、フェニル、ナフチル)であり;

$R^3$ が、水素原子であり;

$R^4$ が、

(1)(a)(i) ヒドロキシ、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、

(iii)  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、エチルカルバモイル)、

(iv) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、

(v) 5員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル)

(vi) 5員の芳香族複素環基(例、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル))および

(vii) カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、イソプロピル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル);

(b) 5員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル))を1個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ);

(c)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル);

(d) カルバモイル;

(e)  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、エチルカルバモイル);

(f) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル);

(g) ジ $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル(例、ジエチルスルファモイル);

(h)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、エチルカルボニルアミノ);

(i)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N-( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ(例、N-エチルカルボニル-N-メチルアミノ);

(j)  $N-C_{1-6}$  アルキル-N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、N', N'-ジエチル-N-メチルウレイド);

(k) N', N'-ジ $C_{1-6}$  アルキル-ウレイド(例、N', N'-ジエチルウレイド);

(l)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)を1個有していてもよい5員の芳香族複素環基(例、オキサジアゾリル(例、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジア

ゾール-3-イル)、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル));

(m)  $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル、エチル)およびオキソから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい6員の非芳香族複素環基(例、テトラヒドロピリミジニル(例、1-テトラヒドロピリミジニル));

(n) 5または6員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル);および

(o) カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)、

(2)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニル)、および

(b) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、チアゾリル(例、2-チアゾリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル))、または

(3)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)を1または2個有していてもよい $C_{6-10}$  アリール(例、フェニル)を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(c) ジ $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル(例、ジエチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい6員の非芳香族複素環基(例、ピペリジル(例、4-ピペリジル))であり;

$R^5$ が、水素原子または $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)であり;

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は、隣接する窒素原子とともに $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルを1個有していてもよい $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよい1-ピペラジニルを形成し

;

$R^6$ が、水素原子であり;

$R^7$ が、水素原子である、化合物がより好ましい。

[0151] とりわけ、化合物(Ib)としては、後述の実施例84に記載の化合物が好ましい。

[0152] 化合物(I)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウ



ム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩等)等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0153] 本発明の化合物の製造法について以下に述べる。

以下の各製造法において、アルキル化反応、アミド化反応(縮合反応)、エステル化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、アミノ化反応、ハロゲン化反応、酸化反応などを行う場合、これらの反応は、公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、Organic Functional Group Preparations 第2版, Academic Press, Inc. 1989年刊、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。保護反応および脱保護反応は、公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis 第3版, John Wiley and Sons, Inc. 1999年刊に記載の方法またはこれに準ずる方法により行われる。

以下の反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を以下に示す。

「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどが用いられる。

「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

「エステル類」としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸tert-ブチルなどが用いられる。

「炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタンなどが用いられる。

「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどが用いられる。

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、クロロベンゼンなどが用いられる。

「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

「ケトン類」としては、例えば、アセトン、2-ブタノンなどが用いられる。

「有機酸類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などが用いられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、キノリンなどが用いられる。

「スルホキンド類」としては、例えば、ジメチルスルホキンドなどが用いられる。

[0154] 化合物(I)は、例えば以下に示す製造法またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

[0155] 以下の各製造法において、原料化合物や製造中間体は塩として用いてもよく、このような塩としては、例えば、化合物(I)の塩と同様のものが挙げられる。

また以下の各製造法において、原料化合物や製造中間体が置換基としてアミノ基、カルボキシ基またはヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必

要に応じて保護基を除去することにより、目的化合物を得ることができる。

本明細書中、アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキルーカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$  アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル基(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$  アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-11}$  アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$  アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。

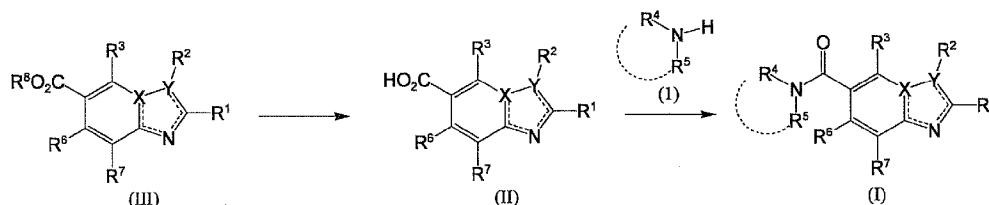
ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル基、トリチル基、 $C_{7-10}$  アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキルーカルボニル基、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$  アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$  アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

上記保護基の除去方法としては、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法などが挙げられる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

[0156] [A法]

化合物(III)を加水分解あるいは接触水素化し、得られる化合物(II)をアミン(1)と縮合することで化合物(I)を製造する。

[0157] [化25]



[0158] [式中、 $R^8$ は $C_{1-6}$ アルキルまたはベンジルを、その他の記号は前記と同意義を示す。]

$R^8$ で示される $C_{1-6}$ アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなどが挙げられ、好ましくはメチル、エチルである。

化合物(III)から化合物(II)への変換は、酸性または塩基性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、加水分解反応により行うことができる。特に $R^8$ がベンジルの場合は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、接触水素化反応を用いることができる。

加水分解反応に用いられる酸としては塩酸、硫酸など、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが用いられる。その使用量は化合物(III)に対し、通常1~20モル当量、好ましくは1~10モル当量である。

接触水素化反応の触媒としては、例えば、ラネーニッケル、酸化白金、または活性炭、硫酸バリウム、炭酸カルシウムなどに担持されたパラジウム、ルテニウム、ロジウム、イリジウムなどが用いられる。その使用量は化合物(III)に対し、通常0.01~1モル当量、好ましくは0.05~0.5モル当量である。

接触水素化反応の水素源としては、水素、シクロヘキセン、ヒドラジン、ギ酸アンモニウムなどが用いられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、アルコール類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類、水などが用いられ、好ましくはアルコール類、エーテル類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは20～60℃である。

反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～48時間である。

[0159] 化合物(II)とアミン(1)の縮合反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば縮合剤を用いて行うことができる。

縮合剤としては、例えばカルボジイミド(例、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、水溶性カルボジイミド(WSCD)など)、リン酸エステル(例、シアノホスホン酸ジエチル、クロロホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホロアジドなど)、BOP試薬(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBOP))、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(HATU)、カルボニルジイミダゾール(CDI)などが挙げられ、好ましくはWSCD、HATUである。

アミン(1)は市販のものを使用するか、または公知の方法を適用して対応する原料から製造することができる。

アミン(1)および縮合剤の使用量は、化合物(II)に対し、通常1～10モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは20～60℃である。

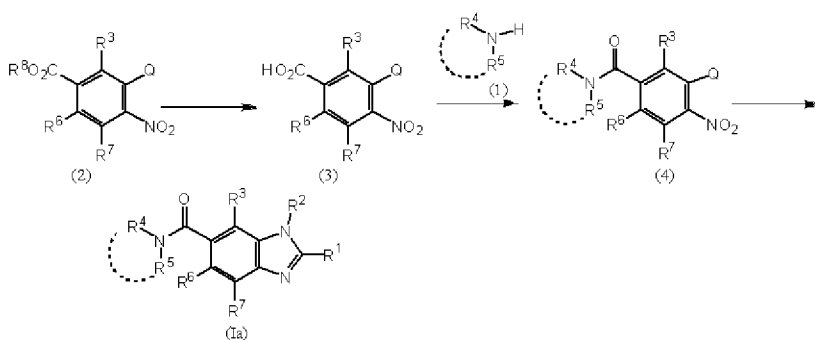
反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～48時間である。

[0160] 化合物(I)中、Xが炭素原子であり、かつYが窒素原子である化合物(Ia)は、例えば以下に示す[B法]またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

[B法]

化合物(2)の加水分解あるいは接触水素化、続いて化合物(1)との反応により化合物(4)を得、得られた化合物(4)から化合物(Ia)を製造することができる。

[0161] [化26]



[0162] [式中、Qは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ハロゲン原子を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、C<sub>1-6</sub>アルキルを有してもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ(例、ベンゼンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ)、メチルメルカプト、メタンスルホニルなどが挙げられ、好ましくはハロゲン原子である。

化合物(2)の加水分解あるいは接触水素化は[A法]の化合物(III)から化合物(II)への加水分解あるいは接触水素化法に準じて行うことができ、引き続き行われるアミン(1)との反応は[A法]の化合物(II)から化合物(I)への変換方法に準じて行うことができる。

[0163] また、化合物(3)から化合物(4)への反応は、化合物(3)を酸ハロゲン化物とした後にアミン(1)と反応させることでも行うことができる。

化合物(3)を酸ハロゲン化物とする反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中あるいは無溶媒で塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキザリルなどを用いて行うことができる。

塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキザリルなどの使用量は、化合物(3)に対し、通常1~10モル当量、好ましくは1~4モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0~100℃、好ましくは0~60℃である。

反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～48時間である。

酸ハロゲン化物とアミン(1)との反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、必要であれば塩基存在下に行うことができる。

アミン(1)の使用量は、酸ハロゲン化物に対し、通常1～5モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

必要であれば用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、その使用量は酸ハロゲン化物に対し、通常1～3モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～60℃である。

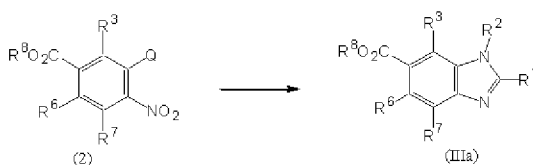
反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～48時間である。

[0164] 化合物(4)から化合物(Ia)への反応は、国際公開WO2006/038738号記載の方法に準じる方法を用いて行うことができる。

化合物(2)は市販のものを使用するか、または公知の方法を適用して対応する原料から製造することができる。

[0165] また、化合物(III)中、Xが炭素原子であり、かつYが窒素原子である化合物(IIIa)は、例えば、国際公開WO2006/038738号記載の方法に準じて、化合物(2)から製造することができる。

[0166] [化27]



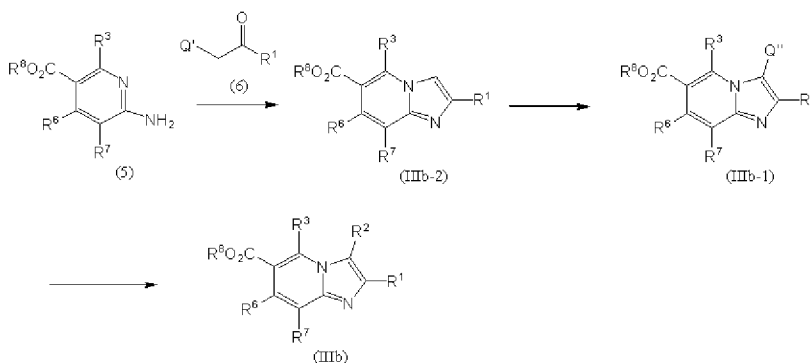
[0167] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(III)中、Xが窒素原子であり、かつYが炭素原子である化合物(IIIb)は、例えば[C法]またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

[C法]

化合物(5)と化合物(6)の反応で化合物(IIIb-2)を得、続いて脱離基Q'を導入した化合物(IIIb-1)とし、さらに化合物(IIIb)を製造することができる。

[0168] [化28]



[0169] [式中、Q'およびQ''は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

脱離基Q'またはQ''は、前記Qと同様のものを示し、好ましくはハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)である。

化合物(5)から化合物(IIIb-2)への変換は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、必要であれば塩基存在下に行うことができる。

化合物(6)の使用量は化合物(5)に対し、通常1~3モル当量、好ましくは1~2モル当量である。

必要であれば用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、その使用量は化合物(5)に対し、通常2~5モル当量、好ましくは1~2モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、アルコール類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類、水などであり、好ましくはアルコール類、エーテル類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0~150°C、好ましくは20~120°Cである。

反応時間は、通常0.5~100時間、好ましくは1~48時間である。

化合物(5)は市販のものを使用するか、または公知の方法を適用して対応する原



料から製造することができる。

[0170] 化合物(IIIb-2)から化合物(IIIb-1)への変換は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、ハロゲン化試薬などを用いて行うことができる。

ハロゲン化試薬としては、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、臭素などが用いられ、その使用量は化合物(IIIb-2)に対し、通常1~2モル当量、好ましくは1~1.5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ハロゲン化炭素類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、炭化水素類、ハロゲン化炭素類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-10~50°C、好ましくは0~40°Cである。

反応時間は、通常0.5~48時間、好ましくは1~24時間である。

[0171] 化合物(IIIb-1)から化合物(IIIb)への変換は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下、ほう酸誘導体などとのカップリング反応などを用いて行うことができる。

ほう酸誘導体は市販のものを使用するか、または公知の方法を適用して対応する原料から製造することができ、その使用量は化合物(IIIb-1)に対し、通常1~2モル当量、好ましくは1~1.5モル当量である。

カップリング反応に用いる触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウムなどが用いられ、その使用量は化合物(IIIb-1)に対し、通常0.01~1モル当量、好ましくは0.05~0.5モル当量である。

塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸ナトリウム、トリエチルアミンなどが用いられる。その使用量は化合物(IIIb-1)に対し、通常2~10モル当量、好ましくは2~3モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、水、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類などが挙げられる。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常20~150°C、好ましくは40~120°Cである。

反応時間は、通常0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

[0172] 化合物(I)に、自体公知の手段を適用してさらに置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。置換基変換は公知の一般的方法が用いられるが、例えばエステルの加水分解によるカルボキシへの変換、カルボキシのアミド化によるカルバモイルへの変換、カルボキシの還元によるヒドロキシメチルへの変換、カルボニルの還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニルの還元的アミノ化、カルボニルのオキシム化、アミノのアシル化・ウレア化・スルホニル化・アルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換・アミノ化、ニトロの還元によるアミノ化、ヒドロキシのアルキル化、ヒドロキシの置換・アミノ化が挙げられる。この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性置換基が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性置換基に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

[0173] 化合物(I)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離、精製することができる。化合物(I)が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

[0174] 化合物(I)はプロドラッグとして用いてもよい。化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

[0175] 化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);化合物(I)のヒドロキシがアシル化、アル

キル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

[0176] また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

[0177] 化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(I)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0178] 化合物(I)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物(I)は、共結晶であってもよい。

化合物(I)は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれでもよい。

同位元素(例、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等で標識された化合物も、化合物(I)に包含される。

さらに、化合物(I)は、 $^1\text{H}$ を $^2\text{H}$ (D)に変換した重水素変換体であってもよい。

[0179] 本発明の化合物(I)、その塩、そのプロドラッグ(以下本発明の化合物と略記するこ

とがある)は、例えばヒトSmo蛋白質に相互作用し、その立体構造を変化させることにより、その細胞質内でのシグナル伝達に關与する蛋白質との複合体形成を阻害してHedgehogシグナル伝達系を阻害する。あるいは本発明の化合物は、ヒトSmo蛋白質に相互作用し、ヒトSmo蛋白質と細胞質内でのHedgehogシグナル伝達系に關与する蛋白質の複合体形成を直接阻害することによりHedgehogシグナル伝達系を阻害する。あるいは本発明の化合物は、Smo蛋白質のHedgehogシグナル伝達系に關与する蛋白質から受ける修飾部位、例えばリン酸化部位等に相互作用することにより、Smoのリン酸化等の修飾を阻害しHedgehogシグナル伝達系を阻害する。

Hedgehogシグナル伝達系の阻害は例えば後述の試験例に準じてGli結合部位の下流に連結したレポーター遺伝子の発現量の減少を蛍光強度で定量することで測定できる。あるいは定量的PCR法等で細胞抽出液のGli-1 mRNAの発現を定量することで測定できる。Hedgehogシグナルを阻害する化合物がSmoを標的としていることは、例えば蛍光標識したCyclopamineと試験化合物を、Smoを発現する細胞に結合させた後、細胞の蛍光量を測定し、その値が試験化合物を添加しない場合と比較して減少していることで確認できる。

[0180] 従って、本発明化合物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、Smo阻害剤として有用である。本発明の化合物は、Smoにより影響される可能性のある疾患、例えば、癌(例えば、大腸癌(例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など)、中皮腫、膵癌(例えば、膵管癌、膵内分泌腫瘍など)、胃癌(例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など)、乳癌(例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など)、卵巣癌(例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など)、前立腺癌(例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など)、肝臓癌(例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌など)、甲状腺癌(例えば、甲状腺髓様癌など)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など)、子宮癌、脳腫瘍(例えば、髓芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など)、皮膚癌(基底細胞癌、悪

性黒色腫など)、肉腫、膀胱癌、多発性骨髄腫を含む血液癌等)の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤等の医薬として用いられる。なかでも例えば、脳腫瘍、皮膚癌、肺癌、膵癌、胆管癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌および乳癌に対して有効である。特に本発明化合物は神経膠腫、髄芽細胞腫、基底細胞癌、小細胞肺癌、膵癌、胆管癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌および乳癌に有効である。

[0181] 本発明化合物は、そのままあるいは薬理的に許容される担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。

本発明化合物を経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤(例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等)と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

[0182] 本発明化合物を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製造する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等の添加剤を適宜、適量含有させて製造することができる。

[0183] 例えば、本発明化合物を錠剤に製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製造する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

[0184] 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等

が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、デンプン、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

[0185] 更に、本発明化合物を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適宜、適量添加することができる。

[0186] 注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤等が含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤等が含まれる。

[0187] かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム等)等が挙げられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール(例えば、エタノール)、ポリアルコール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤(例えば、ポリソルベート80、HC O-50)等と併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられ、溶解補

助剤として、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等と併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン等)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール等)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノール等)等と配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

- [0188] 本発明製剤中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約2ないし85重量%、さらに好ましくは約5ないし70重量%である。
- [0189] 本発明製剤中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし99.9重量%、好ましくは約10ないし90重量%である。
- [0190] 本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌治療目的で患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は、有効成分(本発明化合物)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さらに好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。
- [0191] 本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば、注射剤)の形で投与する。その1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01ないし約100mg、好ましくは約0.01ないし約50mg、より好ましくは約0.01ないし約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。
- [0192] 本発明化合物は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。
- [0193] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストール、クロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパ

ルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリン等）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド等）、 $5\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール等）、甲状腺ホルモン、およびそれらのDDS (Drug Delivery System) 製剤等が用いられる。

[0194] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤等が用いられる。

[0195] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそれらのDDS製剤等が用いられる。

[0196] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン等）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォ



リネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそれらのDDS製剤等が用いられる。

[0197] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミキサントロン、塩酸イダルビシンおよびそれらのDDS製剤等が用いられる。

[0198] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンおよびそれらのDDS製剤等が用いられる。

[0199] 「免疫療法剤(BRM)」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体等が用いられる。

[0200] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、TGF $\alpha$ 等]、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2等]、(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10等]、(4)その他の細胞増殖因子[例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、

NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチン等]が用いられる。

[0201] 「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ヘレグリン受容体 (HER3等)、インシュリン受容体、IGF受容体-1、IGF受容体-2、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、VEGF受容体、アンジオポエチン受容体 (Tie2等)、PDGF受容体等が用いられる。

[0202] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、EGF阻害剤、TGF  $\alpha$  阻害剤、ヘレグリン阻害剤、インシュリン阻害剤、IGF阻害剤、FGF阻害剤、KGF阻害剤、CSF阻害剤、EPO阻害剤、IL-2阻害剤、NGF阻害剤、PDGF阻害剤、TGF  $\beta$  阻害剤、HGF阻害剤、VEGF阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、EGF受容体阻害剤、HER2阻害剤、HER4阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、IGF-1受容体阻害剤、IGF-2受容体阻害剤、FGF受容体-1阻害剤、FGF受容体-2阻害剤、FGF受容体-3阻害剤、FGF受容体-4阻害剤、VEGF受容体阻害剤、Tie-2阻害剤、PDGF受容体阻害剤、Abl阻害剤、Raf阻害剤、FLT3阻害剤、c-Kit阻害剤、Src阻害剤、PKC阻害剤、Trk阻害剤、Ret阻害剤、mTOR阻害剤、Aurora阻害剤、PLK阻害剤、MEK (MEK1/2)阻害剤、MET阻害剤、CDK阻害剤、Akt阻害剤、ERK阻害剤等が用いられる。より具体的に例示すると、抗VEGF抗体 (ベバシズマブ (Bevacizumab) 等)、抗HER2抗体 (トラスツズマブ (Trastuzumab)、パーツズマブ (Pertuzumab) 等)、抗EGFR抗体 (セツキシマブ (Cetuximab)、パニツムマブ (Panitumumab)、マツズマブ (Matuzumab)、ニモツズマブ (Nimotuzumab) 等)、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、メシル酸イマチニブ (Imatinib mesylate)、エルロチニブ (Erlotinib)、ゲフィチニブ (Gefitinib)、ソラフェニブ (Sorafenib)、スニチニブ (Sunitinib)、ダサチニブ (Dasatinib)、ラパチニブ (Lapatinib)、バタラニブ (Vatalanib)、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン (AZD-2171)、レスタウルチニブ (Lestaurtinib)、パゾ

パニブ (Pazopanib)、カネルチニブ (Canertinib)、タンズチニブ (Tandutinib)、3-(4-ブ  
ロモ-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソ  
チアゾール-4-カルボキサミド (CP-547632)、アキシチニブ (Axitinib)、N-(3,3-ジメチ  
ル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-  
カルボキサミド (AMG-706)、ニロチニブ (Nilotinib)、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イ  
ルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (AEE-788)、バンデタニブ (Vandetanib)、テムシロリムス (Temsirrolimus)、エベロリムス  
(Everolimus)、エンザスタウリン (Enzastaurin)、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]  
シクロプロパンカルボキサミド (VX-680)、リン酸2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニ  
ル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロ  
ピル]-N-エチルアミノ]エチルエステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロ  
フェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸 (MLN-8054)  
、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニ  
ル]グリシン ナトリウム塩 (ON-1910Na)、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチ  
ル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピ  
ペリジン-4-イル)ベンズアミノ (BI-2536)、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フ  
ルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチ  
ルエステル (AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-  
フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、エベロリムス (RAD001)  
等が用いられる。

[0203] 上記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、ブ  
ロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼI阻  
害薬(例、イリノテカン、トポテカン)、トポイソメラーゼII阻害薬(例、ソブゾキサシ)、分  
化誘導剤(例、レチノイド、ビタミンD類)、他の血管新生阻害薬(例、フマギリン、さめ  
抽出物、COX-2阻害薬)、 $\alpha$ -ブロッカー(例、塩酸タムスロシン)、ビスホスホン酸(  
例、パミドロネート、ゾレドロネート)、サリドマイド、5アザシチジン、デシタピン、プロテ  
アソーム阻害薬(例、ボルテゾミブ)、抗CD20抗体等の抗腫瘍性抗体、毒素標識抗

体等も用いることができる。

[0204] 本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1)本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2)患者の症状(軽症、重症等)に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3)治療期間を長く設定することができる、

(4)治療効果の持続を図ることができる、

(5)本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0205] 以下、本発明化合物と併用薬物を併用する場合を「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0206] 本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、例えば、(1)本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用

薬物を0.01ないし100重量部用いればよい。

[0207] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明化合物または(および)上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放性製剤等とした後に、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈内投与等)に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

[0208] 本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、前記した本発明の化合物を剤形に製造する場合に用いられてもよい薬理的に許容される担体と同様のものが挙げられる。また、更に必要に応じ、前記した本発明の化合物を剤形にする製造する場合に用いられてもよい着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等の添加剤を適宜、適量用いることもできる。

[0209] 本発明の併用剤における本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし90重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0210] これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明化合物または併用薬物は、分散剤(例、ツイーン(Tween)80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60(日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等)、安定化剤(例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)等と共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等の溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

[0211] また、自体公知の方法に従い、本発明化合物または併用薬物に、例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン等)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウム等)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000等)等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)、色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)等が用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

- [0212] さらに、自体公知の方法に従い、本発明化合物または併用薬物を、油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤と混合することにより、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)等〕、中鎖脂肪酸のグリセリド〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)等〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油等)等が挙げられる。また、水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール等が挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。
- [0213] 上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤等が挙げられる。該徐放性マイクロカプセル剤は、自体公知の方法、例えば、下記〔2〕に示す方法にしたがって製造される。
- [0214] 本発明化合物は、固形製剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)等の経口投与用製剤に成型するか、坐剤等の直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。
- 併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。
- [0215] 以下に、〔1〕本発明化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明化合物または併用薬物の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明化合物または併用薬物の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。
- [0216] 〔1〕本発明化合物または併用薬物の注射剤およびその調製
- 本発明化合物または併用薬物の注射剤としては、本発明化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には、安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。
- 該注射剤は、本発明化合物または併用薬物と、所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。
- [0217] 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグル

ミン塩、その他トロメタモール等の有機塩基との塩等が挙げられる。

[0218] 注射剤中の本発明化合物または併用薬物の濃度は、0.5ないし50w/v%、好ましくは3ないし20w/v%程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は、0.5ないし50w/v%、好ましくは3ないし20w/v%程度である。

[0219] また、本注射剤には、一般に注射剤に使用される添加剤、例えば、安定化剤(例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等)、分散剤(例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)等を適宜配合することができる。これらの添加剤は、一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

[0220] 注射剤は、pH調節剤の添加により、pH2ないし12、好ましくはpH2.5ないし8.0に調整するのがよい。

注射剤は、本発明化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

[0221] 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様に、例えば、濾過滅菌、高圧加熱滅菌等を行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば、100ないし121°Cの条件で5ないし30分間高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

[0222] [2]本発明化合物または併用薬物の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製  
本発明化合物または併用薬物の徐放性製剤としては、本発明化合物または併用



薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質、膨潤性ポリマー等の被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

[0223] 被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えば、エチルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート等のセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレート等のポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO(アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D(メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体)等のオイドラギット類(ローム・ファーマ社)等のアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油(例、ラブリワックス(フロイント産業)等)等の硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィン等のワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

[0224] 膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸等の中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えば、カーボマー(Carbomer)934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル(polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル(calcium polycarbophil)(前記はいずれもBFグッドリッチ社製)、ハイビスワコー103、104、105、304(いずれも和光純薬(株)製)等の架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

[0225] 徐放性製剤に用いられる被膜剤は、親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えば、プルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩

等の硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のヒドロキシアルキルまたはカルボキシアルキルを有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0226] 徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は、約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)であり、膨潤性ポリマーの含有率は、約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は、約50% (w/w)以下、好ましくは約5ないし約40% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は、被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

[0227] 徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質、膨潤性ポリマー等を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### [0228] I. 薬物を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒等の粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤、潤滑剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

[0229] 核に含まれる賦形剤としては、例えば、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチ等が用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

- [0230] 結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉等が用いられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 等が用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としては、ポリエチレングリコール等が用いられる。安定化剤としては、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸が用いられる。
- [0231] 核は上記製造法以外にも、例えば、核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノール等) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤等との混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば、白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100  $\mu$  mないし約1,500  $\mu$  mであるものが好ましい。
- [0232] 核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば、前記親水性物質、水不溶性物質等が用いられる。防護剤としては、好ましくはポリエチレングリコール、ヒドロキシアルキルまたはカルボキシアルキルを有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤は、安定化剤として、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルク等の滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。
- [0233] 防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を、例えば、流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーすることで被覆することができる。

## [0234] II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質、pH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより、徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば、噴霧コーティングする方法等が挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核(防護剤の被覆量を含まない)に対して約1ないし約90%(w/w)、好ましくは約5ないし約50%(w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35%(w/w)である。

[0235] 被膜剤液の溶媒としては、水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比(水/有機溶媒:重量比)は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトン等の低級アルカン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライド等が用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が、被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に、被膜剤液安定化のために、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸を加えてもよい。

[0236] 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は、通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、例えば、流動層コーティング法、パンコーティング法等により、被膜剤液で核を被覆することで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール等を可塑剤として添加してもよい。

- [0237] 被膜剤による被膜後、必要に応じてタルク等の帯電防止剤を混合してもよい。
- [0238] 速放性製剤は、液状(溶液、懸濁液、乳化物等)であっても固形状(粒子、丸剤、錠剤等)であってもよい。速放性製剤としては、経口投与剤、注射剤等の非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。
- [0239] 速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤(以下、賦形剤と略称することがある)を含んでいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば、経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース(旭化成(株)製、アビセルPH101等)、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システイン等が挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトール等が挙げられる。これらの賦形剤は、一種または二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は、速放性製剤全量に対して、例えば、約4.5ないし約99.4w/w%、好ましくは約20ないし約98.5w/w%、さらに好ましくは約30ないし約97w/w%である。
- [0240] 速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5ないし約95w/w%、好ましくは約1ないし約60w/w%の範囲から適宜選択することができる。
- [0241] 速放性製剤が経口固形製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム(五徳薬品製、ECG-505)、クロスカルメロースナトリウム(例えば、旭化成(株)製、アクジゾル)、クロスポビドン(例えば、BASF社製、コリドンCL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学(株)製)、カルボキシメチルスターチ(松谷化学(株)製)、カルボキシメチルスターチナトリウム(木村産業製、エキスプロタブ)、部分 $\alpha$ 化デンプン(旭化成(株)製、PCS)等が用いられ、例えば、水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作る等により顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計等により適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば、約0.05ないし約30w/w%、好ましくは約0.5ないし約15w/w%である。

- [0242] 速放性製剤が経口固形製剤である場合、上記の組成に加えて、所望により固形製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば、結合剤(例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン等)、滑沢剤(例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸(例えば、アエロジル(日本アエロジル製))、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウム等のアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等)、着色剤(例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、矯味剤(例えば、甘味剤、香料等)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤等が用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸等の有機酸を加えてもよい。
- [0243] 上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン等が好ましく用いられる。
- [0244] 速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合等により行われる。具体的には、例えば、速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーチカルグラニューレーター、万能練合機(畑鉄工所製)、流動層造粒機FD-5S(パウレック社製)等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により造粒することにより調製することができる。
- [0245] このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤(例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製造して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

[0246] [3]本発明化合物または併用薬物の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は、錠剤等の固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠(フィルム)であってもよい。

舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤としては、本発明化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分分散性ポリマー、安定化剤等の補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体(例、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン等)等を含有していてもよい。

[0247] 上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウム、コロイドシリカが好ましい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素等が挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては、結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム等の膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース(例、微結晶セルロース等)が好ましい。水分分散性ポリマーとしては、ガム(例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム)、アルギン酸塩(例、アルギン酸ナトリウム)、セルロース誘導体(例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸(例、カーボマー)、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸、パルミチン酸塩等が挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウム等が挙げられ、特に、クエン酸、アス

コルビン酸が好ましい。

[0248] 舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤等の補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコール等の溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

[0249] 粘膜貼付錠(フィルム)に成型する場合は、本発明化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー(好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、賦形剤等を水等の溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤等の添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるために、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるために、生物接着性ポリマー(例、ポリカーボフィル、カルボポール)を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレード等の塗布用具で均一な厚さ(好ましくは10ないし1000ミクロン程度)にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは、室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

[0250] 好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明化合物または併用薬物と、本発明化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

[0251] 該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるものが好ましい。



- [0252] 該マトリックス形成剤としては、ゼラチン類、デキストリン類、大豆、小麦、オオバコ(psyllium)種子蛋白等の動物性蛋白類若しくは植物性タンパク類;アラビアゴム、グアーガム、寒天、キサントラン等のゴム質物質;多糖類;アルギン酸類;カルボキシメチルセルロース類;カラゲナン類;デキストラン類;ペクチン類;ポリビニルピロリドン等の合成ポリマー類;ゼラチン-アラビアゴムコンプレックス等から誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトース、トレハロース等の糖類;シクロデキストリン等の環状糖類;リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ケイ酸アルミニウム等の無機塩類;グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-フェニルアラニン等の炭素原子数が2から12までのアミノ酸等が含まれる。
- [0253] マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤は、そのマトリックスを形成することに加えて、本発明化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。
- [0254] 二次成分としては、保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料、食味マスキング剤等が挙げられる。適当な着色剤としては、赤色、黒色または黄色酸化鉄類、およびエリス・アンド・エベラール社のFD&Cブルー2号、FD&Cレッド40号等のFD&C染料が挙げられる。適当な香料としては、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリー、およびグレープフレーバー、ならびにこれらを組合せたものが挙げられる。適当なpH調整剤としては、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が挙げられる。適当な甘味料としては、アスパルテーム、アセスルフェームK、タウマチン等が挙げられる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質およびマイクロカプセル化アポモルフィンが挙げられる。
- [0255] 製剤は、通常約0.1ないし約50重量%、好ましくは約0.1ないし約30重量%の本発明化合物または併用薬物を含み、約1分ないし約60分の間、好ましくは約1分な

いし約15分の間、より好ましくは約2分ないし約5分の間(水に)本発明化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤(上記、舌下錠、バッカル等)や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

[0256] 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10ないし約99重量%、好ましくは約30ないし約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は、0ないし約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01ないし約10重量%、好ましくは約1ないし約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約90重量%、好ましくは、約10ないし約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約50重量%、好ましくは約10ないし約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約30重量%、好ましくは約10ないし約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約10重量%、好ましくは約1ないし約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤等の添加剤を必要に応じて含有していてもよい。

[0257] 本発明の併用剤の投与量は、本発明化合物の種類、投与対象の年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、癌患者(成人、体重約60kg)一人あたり、通常、本発明化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01ないし約1000mg/kg、好ましくは約0.01ないし約100mg/kg、より好ましくは約0.1ないし約100mg/kg、とりわけ約0.1ないし約50mg/kg、なかでも約1.5ないし約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈内投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

[0258] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001ないし2000mg、好ましくは約0.01ないし500mg、さらに

好ましくは、約0.1ないし100mg程度であり、これを通常1日1ないし4回に分けて投与する。

[0259] 本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明化合物を投与してもよいし、本発明化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分ないし3日以内、好ましくは10分ないし1日以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分ないし1日以内、好ましくは10分ないし6時間以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

[0260] 好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に成型された併用薬物約0.001ないし200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に成型された本発明化合物約0.005ないし100mg/kgを1日量として経口投与する。

[0261] さらに、本発明化合物または本発明の併用剤は、非薬剤療法と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物または本発明の併用剤は、例えば、(1)手術、(2)アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、(3)遺伝子療法、(4)温熱療法、(5)凍結療法、(6)レーザー焼灼法、(7)放射線療法等の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

[0262] 例えば、本発明化合物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期(Disease-Free Survival)の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られる。

[0263] また、本発明化合物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔(i)各種感染症の併発に対する抗生物質(例えば、パンスポリン等の $\beta$ -ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系等)の投与、(ii)栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii)疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv)悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、

肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与、(v) 癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等]を組み合わせることもできる。

[0264] 前記の処置を施す前または施した後に、本発明化合物または本発明の併用剤を経口投与(徐放性を含む)、静脈内投与(bolus、infusion、包接体を含む)、皮下投与および筋肉注射(bolus、infusion、徐放性を含む)、経皮投与、腫瘍内投与、近位投与などによって投与するのが好ましい。

[0265] 手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分ないし24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月ないし6ヶ月前に1ないし3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば、癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

[0266] 手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分ないし24時間後に、例えば、数週間ないし3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

### 実施例

[0267] 以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

[0268] 参考例および実施例において、化合物純度は以下のHPLC条件により測定した。

機器:島津製作所LC-10Avpシステム

カラム:CAPSEL PAK C18UG120 S-3  $\mu$  m, 2.0 X 50mm

溶媒: A液; 0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分(A液/B液=90/10), 4.00分(A液/B液=5/95), 5.50分(A液/B液=5/95), 5.51分(A液/B液=90/10), 8.00分(A液/B液=90/10)

注入量:2  $\mu$  l、流速:0.5 ml/min、検出法:UV 220nm

参考例および実施例において、分取HPLCの精製は以下の条件により行った。

機器:ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC CombiPrep ODS-A, S-5  $\mu$  m, 50 X 20 mm

検出法: UV 220 nm

溶媒: A液;0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 代表例 0.00分(A液/B液=98/2)、1.00分(A液/B液=98/2)、5.20分(A液/B液=0/100)、6.40分(A液/B液=0/100)、6.50分(A液/B液=98/2)、6.60分(A液/B液=98/2) 流速: 25 mL/min、あるいは0.00分(A液/B液=90/10)、1.00分(A液/B液=90/10)、4.00分(A液/B液=10/95)、8.50分(A液/B液=10/95)、8.60分(A液/B液=90/10)、8.70分(A液/B液=90/10)

流速: 20 ml / min

参考例および実施例において、マスマスペクトル(MS)は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 プラットフォームII、またはウオーターズ社 ZMD

イオン化法: 大気圧化学イオン化法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization: AP CI)または電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)

参考例および実施例において、HPLC-マスマスペクトル(LC-MS)は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 ZMD、アジレントテクノロジー社 HP1100 および 1200 LC/MSD

カラム: CAPCELL PAK C18UG120, S-3  $\mu$  m, 1.5 X 35 mm

溶媒: A液;0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分(A液/B液=90/10)、2.00分(A液/B液=5/95)、2.75分(A液/B液=5/95)、2.76分(A液/B液=90/10)、3.45分(A液/B液=90/10)

注入量: 2  $\mu$  l、流速: 0.5 ml/min、検出法: UV 220 nm

イオン化法: 電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてブルカー製AVANCE DPX-300(300MHz)およびVARIAN Mercury-300(300MHz)で測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。

マイクロウェーブ反応装置は、バイオタージ製Emrys Optimizerを用いた。

混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量パーセントを意味する。本明細書中における室温(常温)とは、約10°Cから約35°Cの温度を表すが、特に厳密に限定されるものではない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を表す。

s : シングレット(singlet)

d : ダブルレット(doublet)

t : トリプレット(triplet)

q : カルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)

br: ブロード(broad)

J : カップリング定数(coupling constant)

Hz: ヘルツ(Hertz)

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub> : ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>

CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール

<sup>1</sup>H-NMR: プロトン核磁気共鳴

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

THF: テトラヒドロフラン

WSCD: 水溶性カルボジイミド(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

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩

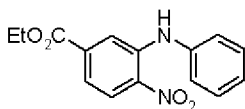
Me: メチル

Et: エチル

[0269] 参考例1

4-ニトロ-3-(フェニルアミノ)安息香酸エチルの製造

[0270] [化29]



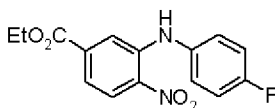
[0271] 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.98 g, 14 mmol)、アニリン(1.31 g, 14 mmol) およびフッ化カリウム(0.81 g, 14 mmol)の混合物を140°Cで一晩撹拌した。冷却後、反応混合物に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサン混合溶媒中で30分間撹拌後にろ取、減圧下乾燥することで、題記化合物(2.34 g, 58%)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.33 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.38 (1H, br s).

[0272] 参考例2

3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造

[0273] [化30]



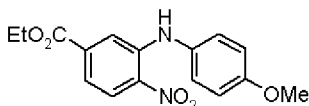
[0274] 参考例1と同様にして、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸エチル(4.08 g, 19.1 mmol)および4-フルオロアニリン(1.82 mL, 19.1 mmol)から題記化合物(3.20g, 55%)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.33 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.15-7.17 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.37 (1H, br s).

[0275] 参考例3

3-[(4-メキシフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造

[0276] [化31]



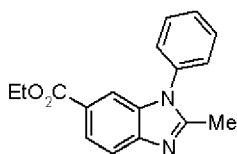
[0277] 参考例1と同様にして、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸エチル(4.08 g, 19.2 mmol)およびp-アニシジン(2.36 g, 19.2 mmol)から題記化合物(4.20 g, 58%)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.97 (2H, dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.20 (2H, dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.39 (1H, br s).

[0278] 参考例4

2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルの製造

[0279] [化32]



[0280] 参考例1の化合物(1.63 g, 5.72 mmol)および10% Pd-C (0.61 g, 0.57 mmol)のTHF-エタノール(300 mL)混合物を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して茶色油状物(1.46 g)を得た。

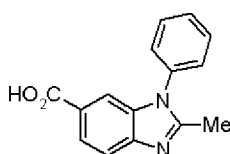
この油状物の酢酸(10 mL)溶液に無水酢酸 (2 mL)を加え、2時間加熱還流した。酢酸を留去し、残渣に重曹水を加えpHを7にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで題記化合物(1.67 g, 100%)を桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.53 (3H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.55-7.61 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz).

[0281] 参考例5

2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸の製造

[0282] [化33]





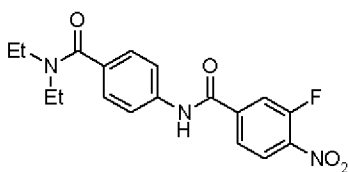
[0283] 参考例4の化合物(1.70 g, 6.07 mmol) およびエタノール(10 mL)-水(10 mL)の混合溶液に水酸化ナトリウム (1.27 g, 30.3 mmol)を加え、2時間加熱還流した。冷却後、エタノールを留去し、残渣に水を加えた後、pHを3に調製して得られる固体をろ取することで題記化合物(1.28 g, 84%)を桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 7.57-7.83 (7H, m), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 12.77 (1H, br s).

[0284] 参考例6

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-フルオロ-4-ニトロベンズアミドの製造

[0285] [化34]



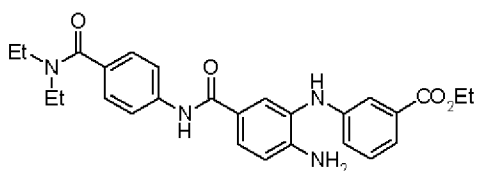
[0286] 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (5.00 g, 27 mmol) およびDMF (2滴) のTHF (50 mL) 溶液に、氷冷下、塩化オキサリル (2.29 mL, 27 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。続いて、本反応溶液を、氷冷下、4-アミノ-N,N-ジエチルベンズアミド (5.19 g, 27 mmol) およびトリエチルアミン (11.23 mL, 81 mmol) のTHF (100 mL) 懸濁液に加えた後、室温で64時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮した後、析出物をろ取し、水、メタノール/ジエチルエーテル混合溶媒で順次洗浄、減圧下乾燥することで題記化合物 (7.17 g, 74%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.00-1.18 (6H, m), 3.13-3.50 (4H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 7.93-8.01 (1H, m), 8.12 (1H, dd,  $J = 11.9, 1.9$  Hz), 8.27-8.39 (1H, m), 10.69 (1H, s).

[0287] 参考例7

3-[(2-アミノ-5-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]フェニル)アミノ]安息香酸エチルの製造

[0288] [化35]



[0289] 参考例6の化合物(500 mg, 1.39 mmol) および3-アミノ安息香酸エチル (920 mg, 5.56 mmol)のトルエン (1mL)混合物を140°Cで24時間攪拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで3-[(5-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-2-ニトロフェニル)アミノ]安息香酸エチル(570 mg, 81%)を橙色結晶として得た。

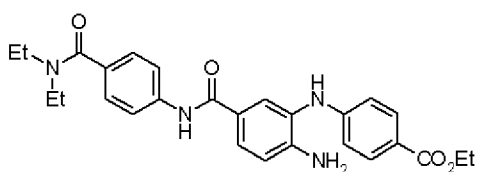
得られた3-[(5-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-2-ニトロフェニル)アミノ]安息香酸エチル(560 mg, 1.11 mmol) および10% Pd-C (100 mg)の酢酸エチル(50 mL)-メタノール(30 mL)混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮することで題記化合物 (530 mg, 100%) を淡紫色非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00-1.30 (6H, m), 1.36 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.15-3.60 (5H, m), 4.21 (2H, s), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 7.38 (1H, t,  $J = 1.9$  Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.57-7.66 (4H, m), 8.12 (1H, s).

[0290] 参考例8

4-[(2-アミノ-5-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]フェニル)アミノ]安息香酸エチルの製造

[0291] [化36]



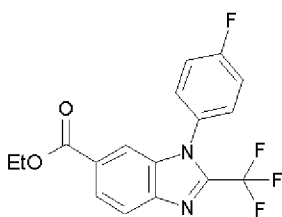
[0292] 参考例7と同様にして、参考例6の化合物(500 mg, 1.39 mmol) および4-アミノ安息香酸エチル (920 mg, 5.56 mmol)から、題記化合物(210 mg, 32%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-1.30 (6H, br), 1.37 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.20-3.60 (4H, m), 4.22 (2H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.61 (1H, s), 6.68 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.89-7.93 (2H, m).

[0293] 参考例9

1-(4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルの製造

[0294] [化37]



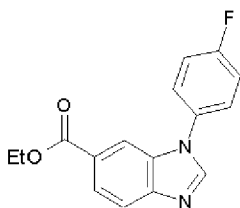
[0295] 後述する参考例29で得られる4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]安息香酸エチル(500 mg, 1.82 mmol) およびトリエチルアミン (0.378 mL, 2.73 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 (0.276 mL, 2.00 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸無水物 (0.100 mL, 0.723 mmol) を追加し、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸 (10 mL) に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 2/98~50/50) で精製して、題記化合物 (409 mg, 64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz).

[0296] 参考例10

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルの製造

[0297] [化38]



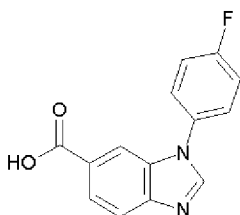
[0298] 後述する参考例29で得られる4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]安息香酸エチル (500 mg, 1.82 mmol) およびギ酸 (5 mL) の混合物を100°Cで2時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (385 mg, 74%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.5$ , 1.5 Hz), 8.15-8.24 (2H, m).

[0299] 参考例11

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸の製造

[0300] [化39]



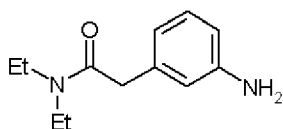
[0301] 参考例5と同様の方法により、参考例10の化合物 (335 mg, 1.18 mmol) から題記化合物 (225 mg, 74%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.47-7.58 (2H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.5$ , 1.5 Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.72 (1H, s), 12.93 (1H, br s.).

[0302] 参考例12

2-(3-アミノフェニル)-N,N-ジエチルアセトアミドの製造

[0303] [化40]



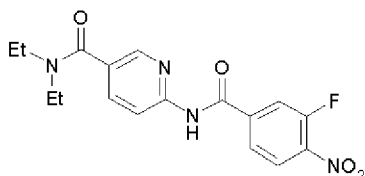
[0304] N,N-ジエチル-2-(3-ニトロフェニル)アセトアミド(348 mg, 1.47 mmol)、10%パラジウム/炭素 (50 mg) およびメタノール (20 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮して、題記化合物 (295 mg, 97%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.13 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.61 (2H, s), 3.64 (2H, br s.), 6.53 - 6.59 (1H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.05-7.13 (1H, m).

[0305] 参考例13

N,N-ジエチル-6-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミドの製造

[0306] [化41]



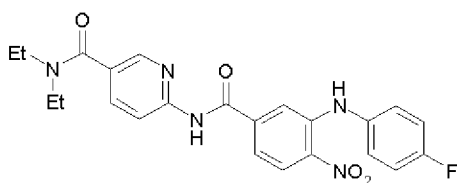
[0307] 参考例6と同様の方法により、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(670 mg, 3.62 mmol) および6-アミノ-N,N-ジエチルピリジン-3-カルボキサミド (350 mg, 1.81 mmol) から題記化合物 (375 mg, 57%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.12-1.33 (6H, m), 3.27-3.63 (4H, m), 7.80-7.87 (2 H, m), 7.92 (1H, dd,  $J = 10.8, 1.7$  Hz), 8.21 (1H, dd,  $J = 8.5, 7.0$  Hz), 8.33-8.44 (2 H, m), 8.70 (1H, br s.).

[0308] 参考例14

N,N-ジエチル-6-[(3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロフェニル)カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミドの製造

[0309] [化42]



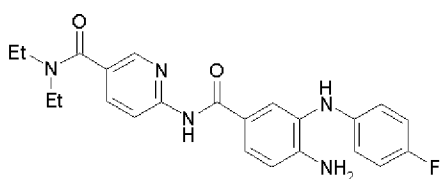
[0310] 参考例13の化合物 (375 mg, 1.04 mmol) および4-フルオロアニリン (0.493 mL, 5.20 mmol) の混合物を140°Cで16時間攪拌した。反応液を空冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~酢酸エチル) で精製して、題記化合物 (339 mg, 72%) を褐色非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-1.32 (6H, m), 3.19-3.64 (4H, m), 7.13-7.22 (3H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz), 8.28-8.40 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.47 (1H, s).

[0311] 参考例15

6-[(4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]フェニル)カルボニル]アミノ]-N,N-ジエチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

[0312] [化43]



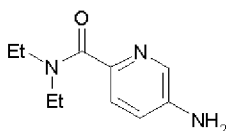
[0313] 参考例12と同様の方法により、参考例14の化合物 (339 mg, 0.751 mmol) から題記化合物 (266 mg, 84%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09-1.33 (6H, m), 3.24-3.63 (4H, m), 4.24 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.66-6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.89-7.00 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 8.31-8.43 (2H, m), 8.56 (1H, s).

[0314] 参考例16

5-アミノ-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

[0315] [化44]



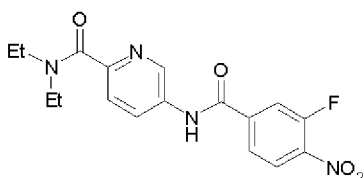
[0316] 5-アミノピリジン-2-カルボニトリル (2.0 g, 16.79 mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびエタノール (20 mL) の混合物を90°Cで3時間攪拌した。反応液に5N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を追加し、さらに2日間攪拌した。反応液を空冷した後、塩酸で中和し、減圧濃縮した。残渣をDMF (50 mL) で希釈し、ジエチルアミン (5.26 mL, 50.37 mmol)、WSCD (3.86 g, 20.15 mmol) およびHOBt (2.72 g, 20.15 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~メタノール/酢酸エチル = 10/90) で精製して、題記化合物 (268 mg, 8%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-1.32 (6H, m), 3.46-3.61 (4H, m), 3.87 (2H, br s.), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz).

[0317] 参考例17

N,N-ジエチル-5-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)カルボニル]アミノピリジン-2-カルボキサミドの製造

[0318] [化45]



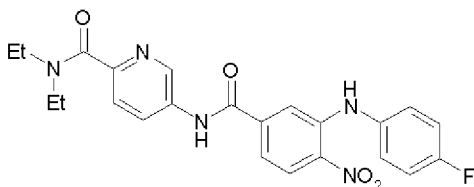
[0319] 参考例6と同様の方法により、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(644 mg, 3.48 mmol) および参考例16の化合物 (268 mg, 1.39 mmol) から題記化合物 (371 mg, 74%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.32 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.62 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz), 8.07-8.31 (3H, m), 8.45 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 10.14 (1H, s).

## [0320] 参考例18

N,N-ジエチル-5-[(3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロフェニル)カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

## [0321] [化46]



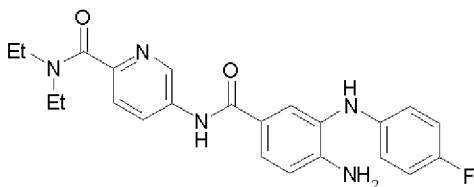
[0322] 参考例6と同様の方法により、参考例17の化合物 (371 mg, 1.03 mmol) および4-フルオロアニリン (0.488 mL, 5.15 mmol) から題記化合物 (404 mg, 87%) を橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.39 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 3.56 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 7.12–7.36 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.36–8.41 (1H, m), 8.60 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.47 (1H, s).

## [0323] 参考例19

5-[(4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]フェニル)カルボニル]アミノ]-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

## [0324] [化47]



[0325] 参考例12と同様の方法により、参考例18の化合物 (404 mg, 0.895 mmol) から題記化合物 (370 mg, 98%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.08 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.14 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.25–3.36 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.43 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 5.54 (2H, s), 6.67–6.85 (3H, m), 6.90–7.10 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 8.88 (1H, d,  $J$

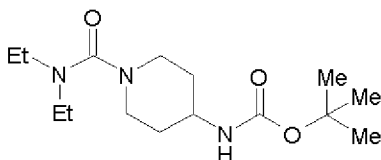


= 1.9 Hz), 10.13 (1H, s).

[0326] 参考例20

[1-(ジエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

[0327] [化48]



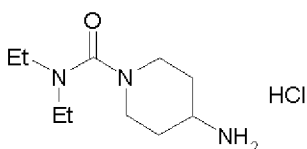
[0328] ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (2.00 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (2.08 mL, 15 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、ジエチルカルバミン酸クロリド (1.52 mL, 12 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~酢酸エチル) で精製して、題記化合物 (2.86 g, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 1.45 (9 H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.76-2.93 (2H, m), 3.19 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.48-3.66 (3 H, m), 4.45 (1H, s).

[0329] 参考例21

4-アミノ-N,N-ジエチルピペリジン-1-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0330] [化49]



[0331] 参考例20の化合物 (2.86 g, 9.55 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 混合液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、題記化合物 (2.25 g, 100%) を白色固体として得た。

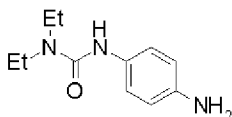
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.03 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.38-1.59 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.09 (4H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.09-3.24 (1H, m), 3.3

7 - 3.59 (2H, m), 8.29 (2H, s).

[0332] 参考例22

3-(4-アミノフェニル)-1,1-ジエチル尿素の製造

[0333] [化50]



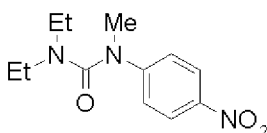
[0334] 参考例12と同様の方法により、1,1-ジエチル-3-(4-ニトロフェニル)尿素 (400 mg, 1.69 mmol) から題記化合物 (350 mg, 100%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.35 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.53 (2H, br s.), 6.08 (1H, br s.), 6.58-6.69 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m).

[0335] 参考例23

1,1-ジエチル-3-メチル-3-(4-ニトロフェニル)尿素

[0336] [化51]



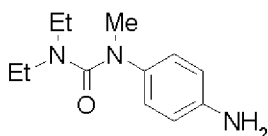
[0337] 1,1-ジエチル-3-(4-ニトロフェニル)尿素(712 mg, 3 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (144 mg, 3.6 mmol) を加えた後、室温で10分間攪拌した。続いて、本反応溶液に、氷冷下、ヨードメタン (0.28 mL, 4.5 mmol) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~70/30) で精製して、題記化合物 (754 mg, 100%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.24 (3H, s), 3.28 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 8.12-8.21 (2H, m).

[0338] 参考例24

1-(4-アミノフェニル)-3,3-ジエチル-1-メチル尿素の製造

[0339] [化52]



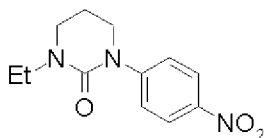
[0340] 参考例12と同様の方法により、参考例23の化合物 (754 mg, 3 mmol) から題記化合物 (664 mg, 100%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.07 (3H, s), 3.10 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.64 (2H, br s.), 6.65 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz).

[0341] 参考例25

1-エチル-3-(4-ニトロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの製造

[0342] [化53]



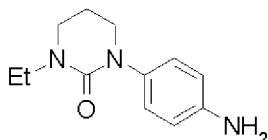
[0343] 参考例23と同様の方法により、1-(4-ニトロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (199 mg, 0.9 mmol) およびヨードエタン (0.086 mL, 1.08 mmol) から題記化合物 (174 mg, 78%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.12-2.27 (2H, m), 3.39-3.53 (4H, m), 3.73-3.83 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 8.14-8.22 (2H, m).

[0344] 参考例26

1-(4-アミノフェニル)-3-エチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの製造

[0345] [化54]



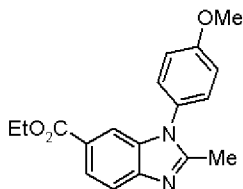
[0346] 参考例12と同様の方法により、参考例25の化合物 (174 mg, 0.698 mmol) から題記化合物 (153 mg, 100%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.02-2.14 (2H, m), 3.36 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.52-3.69 (4H, m), 6.57-6.68 (2H, m), 6.97-7.10 (2H, m).

[0347] 参考例27

1-(4-メキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチルの製造

[0348] [化55]



[0349] 参考例4と同様の方法により、参考例3の化合物(4.20 g, 13.3 mmol)から題記化合物(4.10 g, 96%)を桃色固体として得た。

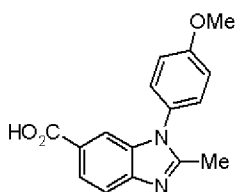
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.36 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.08 (2H, dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.27 (2H, dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.97 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz)

.

[0350] 参考例28

1-(4-メキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸の製造

[0351] [化56]



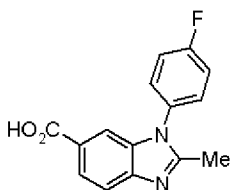
[0352] 参考例5と同様の方法により、参考例27の化合物(4.10 g, 13.2 mmol)から題記化合物(3.20 g, 86%)を桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 (2H, dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.27 (2H, td,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 12.77 (1H, br s).

[0353] 参考例29

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸の製造

[0354] [化57]



[0355] 参考例4と同様の方法により、参考例2の化合物(3.60 g, 11.8 mmol)を4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]安息香酸エチルとし、この4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]安息香酸エチルから1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチル(3.24 g, 92%)を桃色固体として得た。

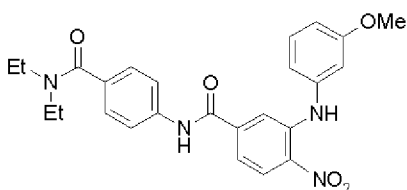
次いで1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸エチル(3.46 g, 11.6 mmol)から、参考例5と同様の方法により題記化合物(2.80 g, 89%)を桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.45 (3H, s), 7.51 (2H, tt,  $J = 9.0, 2.8$  Hz), 7.63-7.71 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 12.78 (1H, br s).

[0356] 参考例30

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0357] [化58]



[0358] 参考例6の化合物 (500 mg, 1.4 mmol) のDMSO (14 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.153 mL, 1.7 mmol)およびm-アニシジン (0.188 mL, 1.7 mmol) を加え、140°Cで一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=35/65~酢酸エチル) により精製し、題記化合物 (225 mg, 35%) を赤色固体として得た。

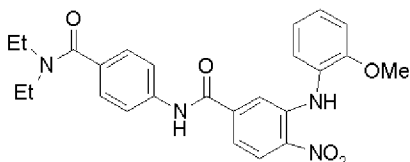
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.98-1.18 (6H, m), 3.13-3.46 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.68-6.85 (1H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.26-7.47 (4H, m), 7.66-7.87 (3H, m), 8

.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.39 (1H, br s), 10.56 (1H, br s).

[0359] 参考例31

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0360] [化59]



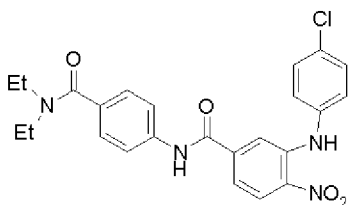
[0361] 参考例30と同様にして参考例6の化合物 (300 mg, 0.83 mmol) およびo-アニシジン (0.112 mL, 1.0 mmol) から題記化合物 (370 mg, 96%) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.99-1.18 (6H, m), 3.10-3.49 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.98-7.09 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.40 (1H, s), 10.56 (1H, br s).

[0362] 参考例32

3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0363] [化60]



[0364] 参考例30と同様にして参考例6の化合物 (500 mg, 1.4 mmol) およびp-クロロアニリン (355 mg, 2.8 mmol) から題記化合物 (641 mg, 100%) を橙色固体として得た。

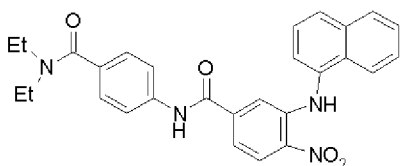
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.88-1.25 (6H, m), 3.07-3.55 (4H, m), 6.41-6.62 (1H, m), 6.90-7.09 (1H, m), 7.23-7.57 (5H, m), 7.63-7.86 (3H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.41 (1H, s), 10.54 (1H, s).

[0365] 参考例33

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-(ナフタレン-1-イルアミノ)-4-ニトロベンズ

## アミドの製造

[0366] [化61]



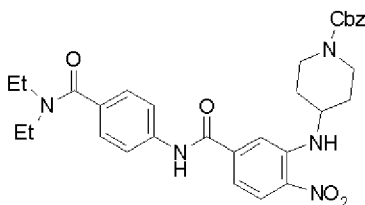
[0367] 参考例30と同様にして参考例6の化合物 (200 mg, 0.56 mmol) および1-ナフチルアミン (160 mg, 1.1 mmol) から題記化合物 (120 mg, 45%) を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98-1.31 (6H, m), 3.25-3.49 (4H, m), 7.12-7.20 (1 H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.49-7.61 (4H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 7.91-8.02 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 9.83 (1H, s).

[0368] 参考例34

4-[(5-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-2-ニトロフェニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造

[0369] [化62]



[0370] 参考例6の化合物 (600 mg, 1.7 mmol) のDMSO (5.0 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.310 mL, 3.4 mmol) および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル塩酸塩 (690 mg, 2.6 mmol) を加え、60°Cで18時間攪拌した。さらにジイソプロピルエチルアミン (0.310 mL, 3.4 mmol) およびベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (230 mg, 0.85 mmol) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、題記化合物 (958 mg, 100%) を橙色固体として得た。

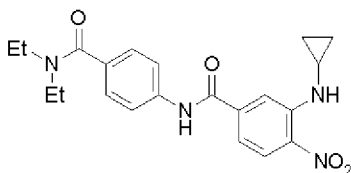
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03-1.31 (6H, m), 1.50-1.66 (2H, m), 2.06-2.17 (2 H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.21-3.67 (4H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 5.15 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.7$  Hz), 7.28-7.41 (7H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 1.$

7 Hz), 7.55–7.64 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.47 (1H, s).

[0371] 参考例35

3-(シクロプロピルアミノ)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0372] [化63]



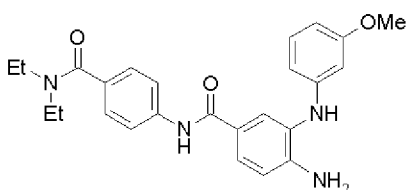
[0373] 参考例6の化合物 (200 mg, 0.56 mmol) のDMSO (2.5 mL) 溶液にシクロプロピルアミン (0.190 mL, 2.8 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、水層を分離し酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、題記化合物 (221 mg, 100%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.60–0.74 (2H, m), 0.85–0.96 (2H, m), 1.02–1.18 (6H, m), 2.67–2.80 (1H, m), 3.15–3.49 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.32–7.43 (2H, m), 7.82 (3H, d, J = 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.60 (1H, s).

[0374] 参考例36

4-アミノ-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-[(3-メトキシフェニル)アミノ]ベンズアミドの製造

[0375] [化64]



[0376] 参考例30の化合物 (173 mg, 0.37 mmol) の酢酸エチル(5 mL)-メタノール (19 mL) 溶液に10% パラジウム-炭素 (23 mg) を加え、室温で7時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸



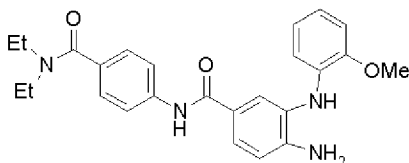
エチル/ヘキサン=30/70～酢酸エチル)により精製し、題記化合物 (120 mg, 74%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.31 (6H, m), 3.24-3.61 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.26 (1H, t,  $J = 2.3$  Hz), 6.32-6.46 (2H, m), 6.79-6.86 (1H, m), 7.14 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.56-7.65 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.78 (1H, s).

[0377] 参考例37

4-アミノ-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-[(2-メトキシフェニル)アミノ]ベンズアミドの製造

[0378] [化65]



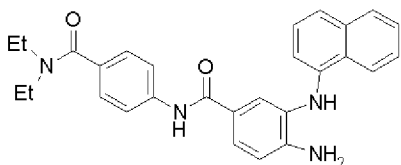
[0379] 参考例36と同様にして参考例31の化合物 (370 mg, 0.80 mmol) から題記化合物 (280 mg, 81%) を紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.10 (6H, br s), 3.14-3.49 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.48 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz), 6.67-6.77 (1H, m), 6.79-6.92 (2H, m), 7.03-7.13 (1H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.74-7.84 (2H, m), 9.94 (1H, s).

[0380] 参考例38

4-アミノ-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-(ナフタレン-1-イルアミノ)ベンズアミドの製造

[0381] [化66]



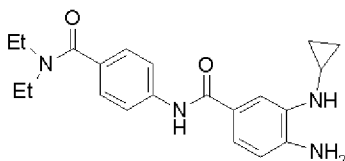
[0382] 参考例36と同様にして参考例33の化合物 (120 mg, 0.25 mmol) から題記化合物 (59 mg, 52%) を紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.09 (6H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.10–3.56 (4H, m), 6.46 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.10–7.36 (7H, m), 7.44–7.54 (2H, m), 7.57–7.72 (2H, m), 7.73–7.89 (3H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 9.94 (1H, s).

[0383] 参考例39

4-アミノ-3-(シクロプロピルアミノ)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミドの製造

[0384] [化67]



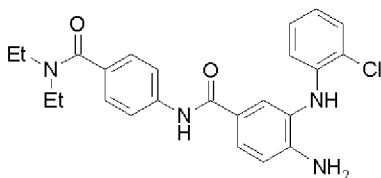
[0385] 参考例36と同様にして参考例35の化合物 (221 mg, 0.56 mmol) から題記化合物(190 mg, 93%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.34–0.49 (2H, m), 0.66–0.80 (2H, m), 1.10 (6H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.37–2.47 (1H, m), 3.21–3.48 (4H, m), 5.10–5.26 (3H, m), 6.55 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.88 (1H, s).

[0386] 参考例40

4-アミノ-3-[(2-クロロフェニル)アミノ]-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミドの製造

[0387] [化68]



[0388] 参考例6の化合物 (500 mg, 1.4 mmol) にo-クロロアニリン (2.0 mL, 19 mmol) を加え、150°Cで2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール(7.5 mL)-水 (7.5 mL) に溶解し、鉄粉末(369 mg, 6.6 mmol)および塩化アンモニウム (382 mg, 7.2 mmol) を加え、21時間加熱還流した。反応混合物をメンブランフ

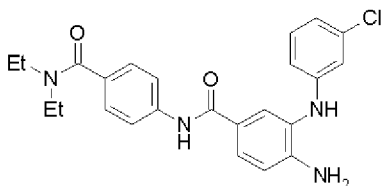
フィルターでろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=60/40～酢酸エチル）により精製し、題記化合物（60 mg, 16%）を紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.10 (6H, br s), 3.14-3.49 (4H, m), 5.56 (2H, s), 6.48 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz), 6.67-6.77 (1H, m), 6.79-6.92 (2H, m), 7.03-7.13 (1H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.74-7.84 (2H, m), 9.94 (1H, s).

[0389] 参考例41

4-アミノ-3-[(3-クロロフェニル)アミノ]-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミドの製造

[0390] [化69]



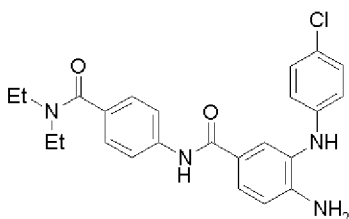
[0391] 参考例6の化合物（500 mg, 1.4 mmol）にm-クロロアニリン（1.0 mL, 9.5 mmol）を加え、130°Cで一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸（8.0 mL）に溶解し、鉄粉末（476 mg, 8.5 mmol）を加え、3時間加熱還流した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=60/40～酢酸エチル）により精製し、題記化合物（260 mg, 55%）を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.01-1.16 (6H, m), 3.16-3.49 (4H, m), 5.54 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.55-6.72 (2H, m), 6.76-6.88 (1H, m), 7.14 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.54-7.87 (6H, m), 9.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz).

[0392] 参考例42

4-アミノ-3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミドの製造

[0393] [化70]



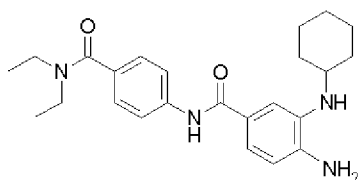
[0394] 参考例32の化合物 (641 mg, 1.4 mmol) の酢酸 (9.0 mL) 溶液に鉄粉末 (476 mg, 8.5 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=60/40~酢酸エチル) により精製し、題記化合物 (360 mg, 60%) を紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03-1.34 (6H, m), 3.18-3.68 (4H, m), 4.20 (1H, s), 5.27 (1H, s), 6.60-6.71 (1H, m), 6.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.12-7.22 (1H, m), 7.30-7.43 (3H, m), 7.54-7.70 (4H, m), 7.72-7.87 (2H, m), 8.02 (1H, s).

[0395] 参考例43

4-アミノ-3-(シクロヘキシルアミノ)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミドの製造

[0396] [化71]



[0397] 参考例6の化合物 (200 mg, 0.56 mmol) のDMSO (1.0 mL) 溶液にシクロヘキシルアミン (1.0 mL, 8.7 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(10 mL)-メタノール (20 mL) 溶液に溶解し、10% パラジウム-炭素 (35 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混

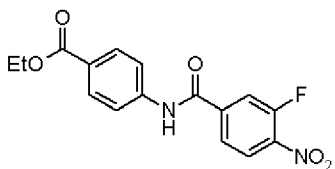
化合物をメンブランフィルターでろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル/メタノール=98/2～90/10）により精製し、酢酸エチル-エタノール-ヘキサンで再結晶することで題記化合物（186 mg, 82%）を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 1.00–1.27 (10H, m), 1.28–1.45 (2H, m), 1.57–1.68 (1H, m), 1.75 (2H, d,  $J = 13.4$  Hz), 1.93–2.08 (2H, m), 3.18–3.48 (4H, m), 4.30 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 5.23 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.84 (1H, s).

[0398] 参考例44

4-[(3-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)アミノ]安息香酸エチルの製造

[0399] [化72]



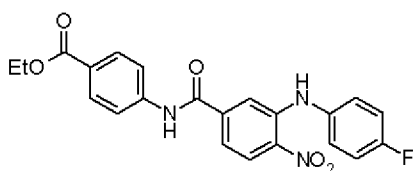
[0400] 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸（10 g, 54.0 mmol）のTHF（150 mL）溶液に塩化チオニル（7.8 mL, 108 mmol）およびDMF（触媒量）を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣のアセトニトリル（200 mL）溶液に4-アミノ安息香酸エチル（9.8 g, 59.4 mmol）およびトリエチルアミン（9.0 mL, 64.8 mmol）を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物（17.1 g, 95%）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J = 7.0$ Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.0$ Hz), 7.68–7.89 (4H, m), 7.98 (1H, s), 8.10 (2H, d,  $J = 8.7$ Hz), 8.16–8.24 (1H, m).

[0401] 参考例45

4-({3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンゾイル}アミノ)安息香酸エチルの製造

[0402] [化73]



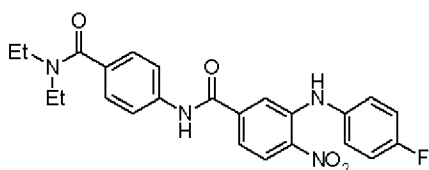
[0403] 参考例44の化合物 (6.0 g, 18.1 mmol)に4-フルオロアニリン (15 mL)を加え、130°Cで16時間攪拌した。反応混合物を重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することで題記化合物 (7.0 g, 91%)を赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.06–7.20 (3H, m), 7.26–7.32 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.04 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 9.46 (1H, s).

[0404] 参考例46

N-{4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0405] [化74]



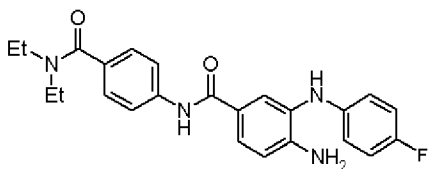
[0406] 参考例45の化合物 (5.0 g, 11.8 mmol)のエタノール (20 mL) - THF (10 mL)混合溶液に水酸化リチウム一水和物 (545 mg, 13.0 mmol) および水 (10 mL)を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、水で希釈し、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のDMF(50 mL)溶液にジエチルアミン (1.5 mL, 14.2 mmol)、WSCD (2.7 g, 14.2 mmol)およびHOBt (2.2 g, 14.2 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することで題記化合物 (3.1 g, 58%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04–1.28 (6H, br), 3.18–3.60 (4H, br), 7.13 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.19–7.32 (5H, m), 7.49 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 9.44 (1H, s).

[0407] 参考例47

4-アミノ-N-(4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル)-3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]ベンズアミドの製造

[0408] [化75]



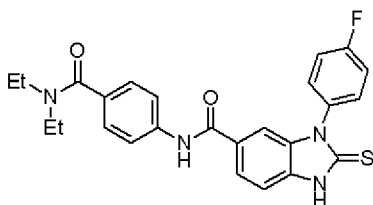
[0409] 参考例46の化合物 (3.1 g, 6.9 mmol)のメタノール (150 mL) -酢酸エチル (50 mL) 混合溶液に10%パラジウム-炭素 (310 mg)を加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物 (2.9 g, 98%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03–1.36 (6H, br), 3.16–3.63 (4H, br), 4.18 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.66–6.75 (2H, m), 6.82 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.51–7.67 (4H, m), 7.76–7.81 (1H, s).

[0410] 参考例48

N-(4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミドの製造

[0411] [化76]



[0412] 参考例47の化合物 (600 mg, 1.4 mmol)のTHF (10 mL)溶液に1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (250 mg, 1.4 mmol)を加え、窒素雰囲気下、70°Cで16時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲ

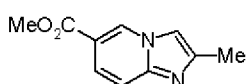
ルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物 (593 mg, 92%)を淡灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.03-1.18 (6H, br), 3.21-3.44 (4H, br), 7.28-7.41 (3H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 7.66 (2H, dd,  $J = 8.8, 5.0\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, dd,  $J = 8.3, 0.9\text{Hz}$ ), 10.35 (1H, s), 13.34 (1H, s).

[0413] 参考例49

2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルの製造

[0414] [化77]



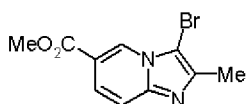
[0415] 6-アミノニコチン酸メチル (5.01 g, 32.93 mmol)およびクロロアセトン (3.05 g, 32.93 mmol)のエタノール (100 mL)溶液を $100^\circ\text{C}$ で24時間攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和重曹水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1)により精製し、題記化合物(1.27 g, 20%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, d,  $J = 0.6\text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J = 9.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, q,  $J = 0.9\text{ Hz}$ ).

[0416] 参考例50

3-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルの製造

[0417] [化78]



[0418] 参考例49の化合物 (770 mg, 4.05 mmol)のクロロホルム (15 mL)溶液にN-ブロモコハク酸イミド (793 mg, 4.45 mmol)を氷冷下に加え、そのままの温度で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で3回洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して、題記化合物(1.04 g, 95%)をベージュ色固体として得た。

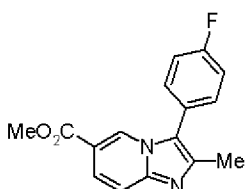


$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.49 (3H, d,  $J = 3.0$  Hz), 3.99 (3H, d,  $J = 3.0$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 9.3, 0.9$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 9.3, 1.5$  Hz), 8.80 (1H, dd,  $J = 1.8, 1.2$  Hz).

[0419] 参考例51

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルの製造

[0420] [化79]



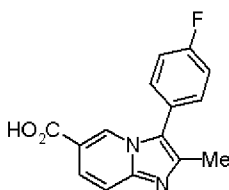
[0421] 参考例50の化合物 (300 mg, 1.11 mmol)のトルエン (10 mL)溶液に4-フルオロフェニルほう酸 (312 mg, 2.23 mmol)のエタノール (2 mL)溶液を加えた。この混合溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(129 mg, 0.11 mmol)を加え60°Cで15時間、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1)、さらにアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/2)により精製し、題記化合物(150 mg, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.6, 0.9$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz), 8.73 (1H, q,  $J = 0.9$  Hz).

[0422] 参考例52

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸の製造

[0423] [化80]



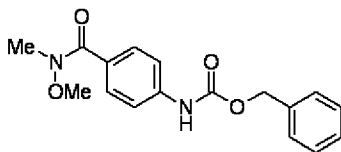
[0424] 参考例51の化合物 (150 mg, 0.53 mmol)および4N水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) のメタノール (5 mL)-THF (5 mL)混合溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を5 N塩酸で中和した後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮することで題記化合物(150 mg, 100%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :2.44 (3H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.02 (1H, dd,  $J = 6.3, 0.6$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 6.3, 1.5$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz).

[0425] 参考例53

4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]フェニルカルバミン酸ベンジルの製造

[0426] [化81]



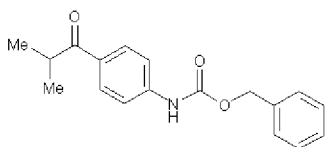
[0427] 4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ安息香酸 (4.07 g, 15 mmol) およびDMF (2滴) のTHF (20 mL) 溶液に、氷冷下、塩化オキサリル (1.4 mL, 16.5 mmol) を加えた後、室温で2.5時間攪拌した。続いて、本反応溶液を、氷冷下、N-メトキシメタンアミン塩酸塩 (2.19 g, 22.5 mmol) およびトリエチルアミン (10.4 mL, 75 mmol) のTHF (30 mL) 懸濁液に加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~100/0) で精製して、題記化合物 (2.83 g, 60%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :3.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.84 (1H, br s), 7.31-7.50 (7H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

[0428] 参考例54

4-(2-メチルプロパノイル)フェニルカルバミン酸ベンジルの製造

[0429] [化82]

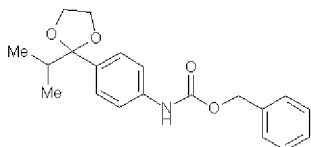


[0430] 参考例53の化合物 (2.83 g, 9.00 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、氷冷下、臭化イソプロピルマグネシウムの1M THF溶液 (225 mL, 225 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~80/20) で精製して、題記化合物 (1.66 g, 62%) を淡黄色固体として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.45-3.59 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.34-7.45 (5H, m), 7.49 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

[0431] 参考例55

{4-[2-(1-メチルエチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]フェニル}カルバミン酸ベンジルの製造

[0432] [化83]



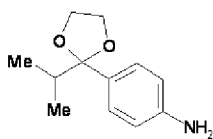
[0433] 参考例54の化合物 (892 mg, 3 mmol)、エチレングリコール (1.06 mL, 18 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (627 mg, 3.3 mmol) およびトルエン (20 mL) の混合物を加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~50/50) で精製して、低極性の題記化合物(405 mg, 40%) を無色油状物として得、高極性の4-[2-(1-メチルエチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]アニリン (92 mg, 15%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.06-2.17 (1H, m), 3.66-3.81 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 5.21 (2H, s), 6.67 (1H, br s), 7.30-7.48 (9H, m).

[0434] 参考例56

4-[2-(1-メチルエチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]アニリンの製造

[0435] [化84]



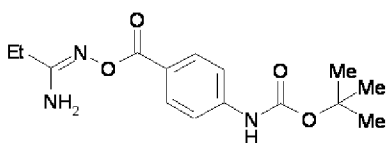
[0436] 参考例55の化合物 (405 mg, 1.19 mmol)、10%パラジウム/炭素 (40 mg) およびメタノール(30mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。パラジウム触媒をろ過によって除去した後、ろ液を減圧濃縮して、題記化合物 (236 mg, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.02-2.17 (1H, m), 3.66 (2H, br s), 3.71-3.79 (2H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 6.60-6.69 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m).

[0437] 参考例57

{4-[[[(1Z)-1-アミノプロピリデン]アミノ]オキシ]カルボニル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0438] [化85]



[0439] 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸 (1.19 g, 5 mmol) およびDMF (2滴) のTHF (15 mL) 溶液に、氷冷下、塩化オキサリル (0.465 mL, 5.5 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。本反応溶液を、氷冷下、(1Z)-N'-ヒドロキシプロパンイミドアミド (441 mg, 5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.833 mL, 20 mmol) のTHF (25 mL) 溶液に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。析出物をろ取した後、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で洗浄して、題記化合物 (1.45 g, 94%) を白色固体として得た。

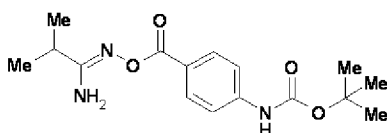
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.54 (9H, s), 2.39 (2H, q, J

= 7.6 Hz), 4.79 (2H, br s), 6.67 (1H, br s), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0440] 参考例58

{4-[[[(1Z)-1-アミノ-2-メチルプロピリデン]アミノ]オキシ]カルボニル}フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0441] [化86]



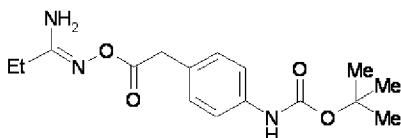
[0442] 参考例57と同様の方法により、4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸 (1.19 g, 5 mmol) および(1Z)-N'-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド (511 mg, 5 mmol) から題記化合物 (1.61 g, 100%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.54 (9H, s), 2.66-2.84 (1 H, m), 4.73 (2H, br s), 6.66 (1H, br s), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0443] 参考例59

{4-[2-[[[(1Z)-1-アミノプロピリデン]アミノ]オキシ]-2-オキソエチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0444] [化87]



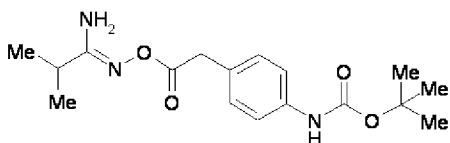
[0445] 参考例57と同様の方法により、{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}酢酸 (1.76 g, 7 mmol) および(1Z)-N'-ヒドロキシプロパンイミドアミド (617 mg, 7 mmol) から題記化合物 (1.52 g, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.52 (9H, s), 2.27 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.70 (2H, s), 4.53 (2H, br s), 6.46 (1H, br s), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0446] 参考例60

{4-[2-([(1Z)-1-アミノ-2-メチルプロピリデン]アミノ)オキシ]-2-オキソエチル]フェニル}  
カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0447] [化88]



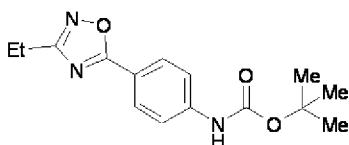
[0448] 参考例57と同様の方法により、{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}酢酸 (1.76 g, 7 mmol) および(1Z)-N'-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド (715 mg, 7 mmol) から題記化合物 (2.03 g, 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.52 (9H, s), 2.52-2.69 (1 H, m), 3.70 (2H, s), 4.48 (2H, br s), 6.46 (1H, br s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0449] 参考例61

{4-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0450] [化89]



[0451] 参考例57の化合物 (1.23 g, 4 mmol) のTHF (20 mL) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムの1M THF溶液 (4 mL, 4 mmol) を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~80/20) で精製した後、ヘキサンから結晶化して、題記化合物 (901 mg, 78%) を白色固体として得た。

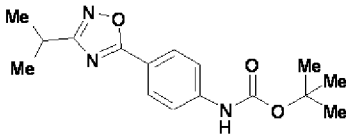
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.54 (9H, s), 2.83 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 6.71 (1H, br s), 7.49-7.57 (2H, m), 7.99-8.11 (2H, m).

[0452] 参考例62

{4-[3-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェニル}カルバミン酸 tert

## -ブチルの製造

[0453] [化90]



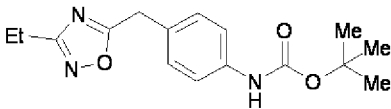
[0454] 参考例61と同様の方法により、参考例58の化合物 (1.29 g, 4 mmol) から題記化合物 (447 mg, 37%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.55 (9H, s), 3.08–3.23 (1 H, m), 6.69 (1H, br s), 7.52 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

[0455] 参考例63

{4-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0456] [化91]



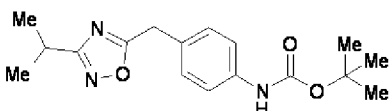
[0457] 参考例59の化合物 (1.29 g, 4 mmol) のTHF (20 mL) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムの1M THF溶液 (4 mL, 4 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~80/20) で精製して、題記化合物 (0.80 g, 66%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.52 (9H, s), 2.74 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 4.14 (2H, s), 6.47 (1H, br s), 7.22–7.27 (2H, m), 7.30–7.40 (2H, m).

[0458] 参考例64

{4-[(3-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0459] [化92]



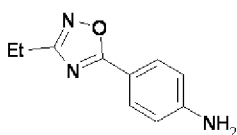
[0460] 参考例63と同様の方法により、参考例60の化合物 (1.34 g, 4 mmol) から題記化合物 (724 mg, 57%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.52 (9H, s), 3.00–3.14 (1 H, m), 4.15 (2H, s), 6.46 (1H, br s), 7.25 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0461] 参考例65

4-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アニリンの製造

[0462] [化93]



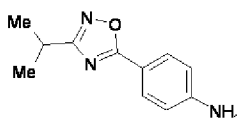
[0463] 参考例61の化合物 (688 mg, 2.38 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化して、題記化合物 (384 mg, 85%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.80 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 4.12 (2H, br s), 6.69–6.78 (2H, m), 7.88–7.96 (2H, m).

[0464] 参考例66

4-[3-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]アニリンの製造

[0465] [化94]



[0466] 参考例65と同様の方法により、参考例62の化合物 (400 mg, 1.32 mmol) から題記化合物 (201 mg, 75%) を白色固体として得た。

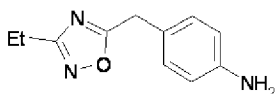
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.07–3.20 (1H, m), 4.09 (2 H, br s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.87–7.99 (2H, m).

[0467] 参考例67



## 4-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アニリンの製造

[0468] [化95]



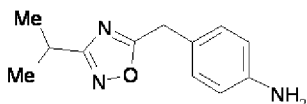
[0469] 参考例63の化合物 (800 mg, 2.64 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 10/90~80/20) で精製して、題記化合物 (506 mg, 94%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.74 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.67 (2H, br s), 4.08 (2H, s), 6.62- 6.70 (2H, m), 7.05-7.17 (2H, m).

[0470] 参考例68

## 4-[(3-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アニリンの製造

[0471] [化96]



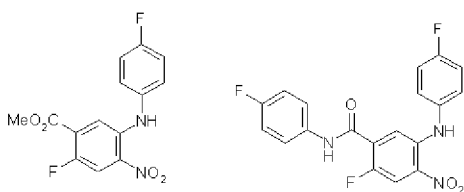
[0472] 参考例67と同様の方法により、参考例64の化合物 (679 mg, 2.14 mmol) から題記化合物 (441 mg, 95%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.00-3.14 (1H, m), 3.66 (2H, br s), 4.09 (2H, s), 6.61-6.69 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m).

[0473] 参考例69

2-フルオロ-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸メチルおよび2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造

[0474] [化97]



[0475] 2,5-ジフルオロ-4-ニトロ安息香酸メチル (500 mg, 2.30 mmol)およびp-フルオロアニリン (512 mg, 4.61 mmol)のトルエン (1 mL)溶液を140°Cで2日間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) で精製し、2-フルオロ-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸メチル(280 mg, 39%)を赤色固体として、2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミド(280 mg, 31%)を橙色固体として得た。

[0476] 2-フルオロ-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸メチル

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.82 (3H, s), 7.25-7.39 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 10.5 Hz), 9.22 (1H, s).

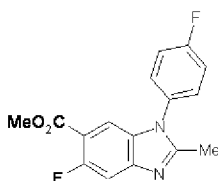
[0477] 2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.16-7.30 (5H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.9 Hz), 9.31 (1H, s), 10.60 (1H, s).

[0478] 参考例70

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸メチルの製造

[0479] [化98]



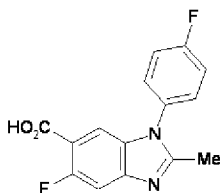
[0480] 参考例4と同様の方法により、参考例69で得られる2-フルオロ-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸メチル(280 mg, 0.91 mmol)から題記化合物 (220 mg, 80%)を淡い桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.45 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.49–7.61 (4H, m), 7.67–7.71 (2H, m).

[0481] 参考例71

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸の製造

[0482] [化99]



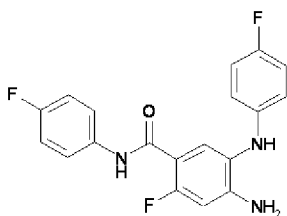
[0483] 参考例70の化合物 (220 mg, 0.73 mmol)および8N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL)のエタノール(10 mL)混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を5N塩酸で酸性にした後、濃縮した。沈殿物をろ取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥し題記化合物 (151 mg, 72%)を淡い桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.45 (3H, s), 7.49–7.55 (4H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 13.04 (1H, s).

[0484] 参考例72

4-アミノ-2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]ベンズアミドの製造

[0485] [化100]



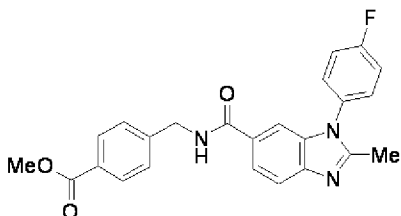
[0486] 参考例36と同様にして、参考例69で得られる2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-ニトロベンズアミド(280 mg, 0.72 mmol)から題記化合物 (230 mg, 89%)を淡い茶色の非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.83 (3H, s), 4.47 (2H, br s), 5.04 (1H, br s), 6.46 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.55–6.61 (2H, m), 6.85–6.96 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz).

[0487] 参考例73

4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチルの製造

[0488] [化101]



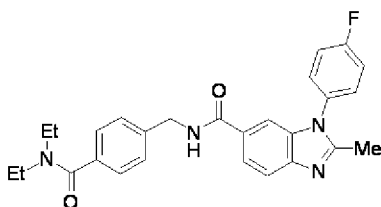
[0489] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (300 mg, 0.710 mmol)、4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (172 mg, 0.852 mmol) およびトリエチルアミン (119  $\mu$ L, 0.852 mmol) から題記化合物 (290 mg, 98%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 7.62-7.73 (4H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 7.91 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 9.11 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz).

[0490] 参考例74

N-[4-(ジエチルカルバモイル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0491] [化102]



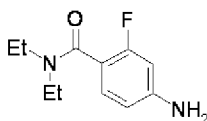
[0492] 参考例46と同様の方法により、参考例73の化合物 (290 mg, 0.69 mmol) およびジエチルアミン (88  $\mu$ L, 0.845 mmol) から題記化合物 (247 mg, 77%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.07 (6H, br s), 2.44 (3H, s), 3.16 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 4.49 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.30 (4H, q,  $J = 8.1$  Hz), 7.45 - 7.57 (2H, m), 7.62-7.74 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 9.06 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz).

[0493] 参考例75

## 4-アミノ-N,N-ジエチル-2-フルオロベンズアミドの製造

[0494] [化103]



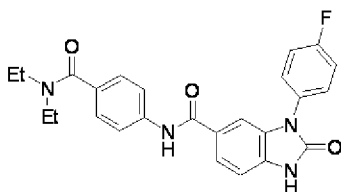
[0495] 2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (500 mg, 2.7 mmol)のDMF (10 mL)溶液にジエチルアミン (364  $\mu$ L, 3.5 mmol)、WSCD (637 mg, 3.5 mmol)およびHOBt (538 mg, 3.5 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体、5%パラジウム/炭素 (500 mg) およびエタノール (30 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (486 mg, 87%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.25 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 3.54 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 3.90 (2H, br s), 6.34 (1H, dd,  $J = 11.4, 2.2$  Hz), 6.39–6.52 (1H, m), 7.10 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz).

[0496] 参考例76

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミドの製造

[0497] [化104]



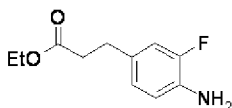
[0498] 参考例47の化合物 (500 mg, 1.19 mmol)のTHF (30 mL)溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール (482 mg, 2.98 mmol)を加え、50°Cで16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物 (490 mg, 92%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02-1.17 (6H, m), 3.32 (4H, br s), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz), 7.61-7.70 (2H, m), 7.72-7.82 (3H, m), 10.25 (1H, s), 11.55 (1H, br s).

[0499] 参考例77

3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルの製造

[0500] [化105]



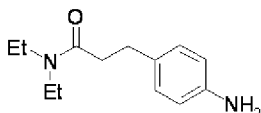
[0501] 4-ブromo-2-フルオロアニリン (10.0 g, 58.5 mmol)、トリエチルアミン(60 mL)、アクリル酸エチル(8.8 g, 87.8 mmol)、酢酸パラジウム (1.3 g, 5.9 mmol)およびトリ(o-トリル)ホスフィン(14.2 g, 46.8 mmol)の混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cで4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、不溶物をろ過により除去した後、ろ液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 0/100~40/60)で精製した。得られた固体、10%パラジウム/炭素 (0.86 g)、エタノール(100 mL)、THF (100 mL) および酢酸 (50 mL) の混合物を、水素雰囲気下(0.4MPa)、室温で18時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 0/100~50/50)で精製することで題記化合物 (8.1 g, 66%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.63 (2H, s), 4.12 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.66-6.85 (3H, m).

[0502] 参考例78

3-(4-アミノフェニル)-N,N-ジエチルプロパンアミドの製造

[0503] [化106]

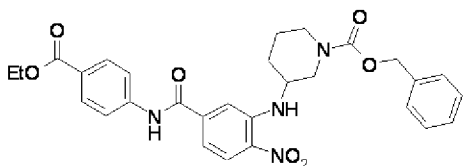


[0504] 4-ニトロケイ皮酸 (2.00 g, 9.0 mmol)のDMF (50 mL)溶液にジエチルアミン (1.12 mL, 10.8 mmol)、WSCD (2.10 g, 10.8 mmol)およびHOBt (1.70 g, 10.8 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 2/98~50/50)で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、N,N-ジエチル-3-(4-ニトロフェニル)プロパ-2-エンアミド (1.5 g, 60%) を淡黄色結晶として得た。得られたN,N-ジエチル-3-(4-ニトロフェニル)プロパ-2-エンアミド(500 mg, 2.0 mmol)、5%パラジウム/炭素 (500 mg)、エタノール (20 mL) およびTHF (20 mL)の混合物を、水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮することで題記化合物 (468 mg, 定量的)を淡褐色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.48-2.58 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.21 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.37 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.58 (2H, br s), 6.62 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

[0505] 参考例79

3-[(5-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]カルバモイル)-2-ニトロフェニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造

[0506] [化107]



[0507] 参考例45と同様の方法により、参考例44の化合物 (1.5 g, 4.5 mmol)および3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (3 g, 12.8 mmol) から題記化合物 (2.4 g, 定量的) を橙色固体として得た。

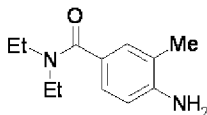
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.76 (3H, br s), 2.24 (1H, br s), 2.57 (1H, br s), 3.04 (1H, br s), 3.58 (1H, br s), 4.14 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.37 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.57 (2H, d,  $J = 13.9$  Hz), 5.10-5.33 (2H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.74 (1H, br s), 7.89-7.98 (1H, m), 8.03 (4H, br s), 8.30 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 9

.03 (1H, br s).

[0508] 参考例80

4-アミノ-N,N-ジエチル-3-メチルベンズアミドの製造

[0509] [化108]



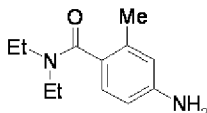
[0510] 3-メチル-4-ニトロ安息香酸 (2.00 g, 11.0 mmol)のトルエン (20 mL)溶液に塩化チオニル(2 mL)およびDMF (触媒量)を加え、2時間加熱環流した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣のアセトニトリル (30 mL)溶液にジエチルアミン (1.7 mL, 16.5 mmol) およびトリエチルアミン (2.3 mL, 16.5 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 2/98~50/50)で精製した。得られた固体のメタノール(50 mL)溶液に塩化鉄(III)六水和物 (45 mg, 0.17 mmol) および活性炭(120 mg)を加え、1時間加熱環流した。反応混合物にヒドラジン一水和物 (448  $\mu$ L, 8.3 mmol)を加え、さらに16時間加熱環流した。不溶物をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して題記化合物 (468 mg, 11%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.16 (3H, s), 3.42 (4H, d,  $J = 5.5$  Hz), 3.75 (2H, br s), 6.63 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz), 7.13 (1H, s).

[0511] 参考例81

4-アミノ-N,N-ジエチル-2-メチルベンズアミドの製造

[0512] [化109]





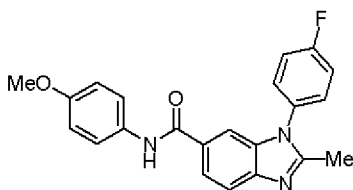
[0513] 参考例80と同様の方法により、2-メチル-4-ニトロ安息香酸(2.00 g, 11.0 mmol)およびジエチルアミン (1.7 mL, 16.5 mmol)から題記化合物 (1.2 g, 52%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.20 (3H, s), 3.16 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 3.54 (2H, br s), 3.67 (2 H, br s), 6.46–6.53 (2 H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

[0514] 実施例1

1-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0515] [化110]



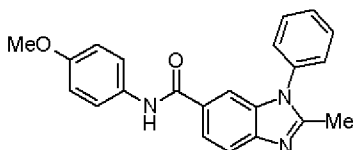
[0516] 参考例29の化合物 (200 mg, 0.80 mmol)のTHF (30 mL)溶液にWSCD (0.48 g, 1.60 mmol)、HOBt (250 mg, 1.60 mmol)およびp-アニシジン (210 mg, 1.60 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン/メタノール=50/1)により精製し、題記化合物(120 mg, 43%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :2.52 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.88 (2H, dd,  $J = 6.6, 2.1$  Hz), 7.26–7.39 (4H, m), 7.53 (2H, dd,  $J = 7.2, 2.4$  Hz), 7.68–7.82 (4H, m).

[0517] 実施例2

N-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0518] [化111]



[0519] 実施例1と同様にして、参考例5の化合物 (0.20 g, 0.8 mmol) および p-アニシジン

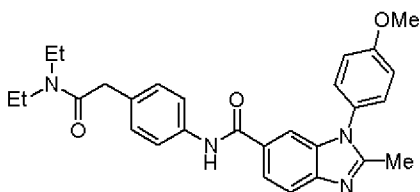
(0.21 g, 1.6 mmol)から、題記化合物 (0.12 g, 43%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 3.80 (3H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.51-7.60 (5H, m), 7.71-7.79 (4H, m).

[0520] 実施例3

N-{4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0521] [化112]



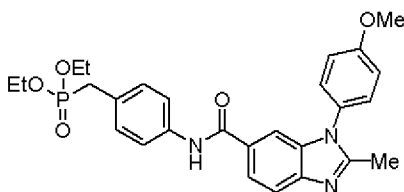
[0522] 参考例28の化合物(310 mg, 1.1 mmol)のTHF (30 mL)溶液にWSCD (660 mg, 2.2 mmol)、HOBT (344 mg, 2.2 mmol) および2-(4-アミノフェニル)-N,N-ジエチルアセタミド (450 mg, 2.2 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン/メタノール=50/1)により精製し、題記化合物(200 mg, 38%)を橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08-1.13 (6H, m), 2.52 (3H, s), 3.28-3.39 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.25-7.29 (4H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, s).

[0523] 実施例4

[4-({[1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチルの製造

[0524] [化113]



[0525] 実施例1と同様にして、参考例28の化合物 (348 mg, 1.23 mmol) および4-アミノベ

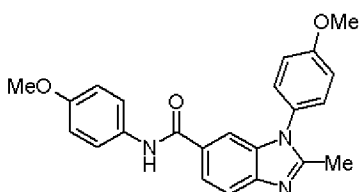
ンジルホスホン酸ジエチル (450 mg, 1.85 mmol) から、題記化合物 (140 mg, 22%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.28 (6H, m), 2.51 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.16 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.95-4.02 (4H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.25-7.30 (4H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.70-7.79 (3H, m), 7.98 (1H, s).

[0526] 実施例5

N,1-ビス(4-メキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0527] [化114]



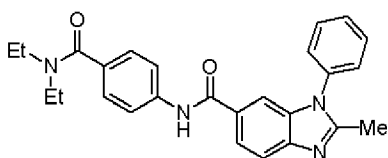
[0528] 実施例1と同様にして、参考例28の化合物 (326 mg, 1.16 mmol) およびp-アニシジン (285 mg, 2.32 mmol) から、題記化合物 (390 mg, 87%) を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.51 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.90 (2H, dd,  $J = 6.9, 2.4$  Hz), 7.08 (2H, dd,  $J = 6.6, 2.1$  Hz), 7.29 (2H, dd,  $J = 6.9, 2.4$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J = 6.6, 2.1$  Hz), 7.68-7.79 (4H, m).

[0529] 実施例6

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0530] [化115]



[0531] 実施例1と同様にして、参考例5の化合物 (160 mg, 0.63 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンズアミド (180 mg, 0.95 mmol) から、題記化合物 (190 mg, 70%) を黄色固体として得た。

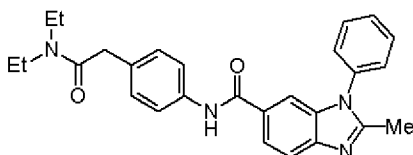
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08-1.42 (6H, m), 2.52 (3H, s), 3.28-3.48 (4H, m),

7.29-7.38 (4H, m), 7.51-7.65 (5H, m), 7.76-7.77 (3H, m), 8.36 (1H, s).

[0532] 実施例7

N-[4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル]-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0533] [化116]



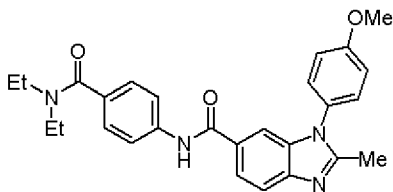
[0534] 参考例5の化合物(323 mg, 1.28 mmol) のTHF (30 mL)溶液にWSCD (768 mg, 2.56 mmol)、HOBt (400 mg, 2.56 mmol) および2-(4-アミノフェニル)-N,N-ジエチルアセタミド (530 mg, 2.56 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン/メタノール=50/1)により精製し、題記化合物(280 mg, 50%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08-1.13 (6H, m), 2.54 (3H, s), 3.26-3.42 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.23-7.26 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.55-7.61 (5H, m), 7.71-7.81 (3H, m), 7.89 (1H, s).

[0535] 実施例8

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0536] [化117]



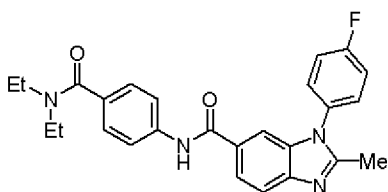
[0537] 実施例1と同様にして、参考例28の化合物 (112 mg, 0.4 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンズアミド (114 mg, 0.6 mmol)から、題記化合物(130 mg, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11-1.27 (6H, m), 2.49 (3H, s), 3.28-3.49 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.07 (2H, dt,  $J = 9.0, 3.3$  Hz), 7.28-7.29 (2H, m), 7.34 (2H, dt,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.64 (2H, dt,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.71-7.75 (3H, m), 8.23 (1H, s).

[0538] 実施例9

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0539] [化118]



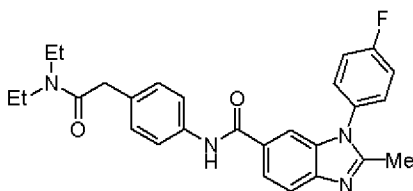
[0540] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (200 mg, 0.74 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンズアミド (210 mg, 1.11 mmol)から、題記化合物(200 mg, 61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14-1.28 (6H, m), 2.53 (3H, s), 3.20-3.60 (4H, m), 7.29-7.40 (6H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.73-7.81 (3H, m), 8.09 (1H, s).

[0541] 実施例10

N-{4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0542] [化119]



[0543] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (200 mg, 0.74 mmol) および2-(4-アミノフェニル)-N,N-ジエチルアセタミド (230 mg, 1.11 mmol)から、題記化合物(250 mg, 74%)を白色固体として得た。

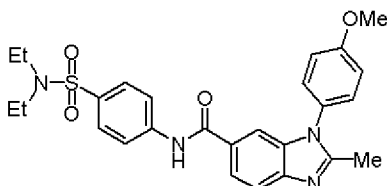
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.12 (6H, m), 2.51 (3H, s), 3.25-3.41 (4H, m), 3.65 (2H, s), 7.20-7.38 (6H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.72-7.74 (3H, m), 8.10 (1H, s)

).

## [0544] 実施例11

N-[4-(ジエチルスルファモイル)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0545] [化120]



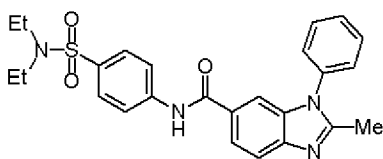
[0546] 参考例28の化合物 (200 mg, 0.80 mmol)のDMF (5 mL)溶液にHATU (300 mg, 0.78 mmol)を加え、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.37 mL, 2.13 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド (240 mg, 1.06 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン/メタノール=40/1)により精製し、題記化合物(140 mg, 41%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.52 (3H, s), 3.23 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.73-7.80 (5H, m), 8.10 (1H, s).

## [0547] 実施例12

N-[4-(ジエチルスルファモイル)フェニル]-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0548] [化121]



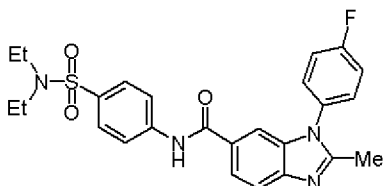
[0549] 実施例11と同様にして、参考例5の化合物 (300 mg, 1.19 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド (380 mg, 0.79 mmol)から、題記化合物(130 mg, 24%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.55 (3H, s), 3.23 (4H, q,  $J = 7.5$  Hz), 7.37–7.40 (2H, m), 7.56–7.64 (3H, m), 7.70–7.81 (7H, m), 8.09 (1H, s).

[0550] 実施例13

N-[4-(ジエチルスルファモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0551] [化122]



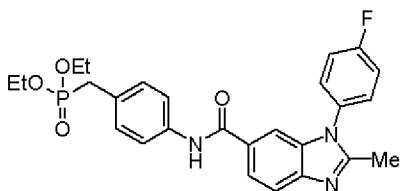
[0552] 実施例11と同様にして、参考例29の化合物 (311 mg, 1.15 mmol) および4-アミノ-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド (400 mg, 1.73 mmol)から、題記化合物(100 mg, 18%)を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.52 (3H, s), 3.23 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.26–7.39 (4H, m), 7.71–7.80 (7H, m), 8.17 (1H, s).

[0553] 実施例14

[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチルの製造

[0554] [化123]



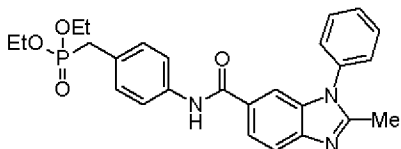
[0555] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (325 mg, 1.2 mmol) および4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (580 mg, 2.4 mmol)から、題記化合物(140 mg, 24%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21–1.26 (6H, m), 2.52 (3H, s), 3.09 (1H, s), 3.16 (1H, s), 3.98–4.03 (4H, m), 7.26–7.39 (6H, m), 7.58–7.61 (2H, m), 7.73–7.80 (3H, m), 7.99 (1H, s).

## [0556] 実施例15

(4-[[2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)カルボニル]アミノ)ベンジル)ホスホン酸ジエチルの製造

## [0557] [化124]



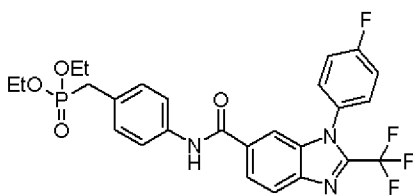
[0558] 実施例1と同様にして、参考例5の化合物 (330 mg, 1.31 mmol) および4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (640 mg, 2.62 mmol)から、題記化合物(200 mg, 32%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.28 (6H, m), 2.55 (3H, s), 3.09 (1H, s), 3.17 (1H, s), 3.96-4.06 (4H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.55-7.63 (5H, m), 7.70-7.81 (3H, m), 7.89 (1H, s).

## [0559] 実施例16

[4-[[1-(4-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル]アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチルの製造

## [0560] [化125]



[0561] 参考例9の化合物(350 mg, 0.993 mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) およびエタノール (8 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を空冷し、1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をDMF (7 mL) に溶解し、(4-アミノベンジル)ホスホン酸ジエチル (242 mg, 0.993 mmol)、WSCD (228 mg, 1.19 mmol) およびHOBt (161 mg, 1.19 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリ



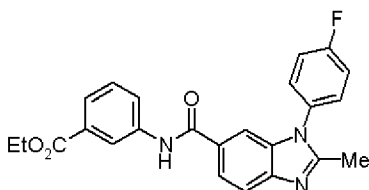
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 20/80~酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (25 mg, 5%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (6H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, d,  $J = 21.3\text{Hz}$ ), 3.93-4.11 (4H, m), 7.27-7.38 (4H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.60 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.3\text{Hz}$ ), 7.99-8.11 (2H, m).

[0562] 実施例17

3-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸エチルの製造

[0563] [化126]



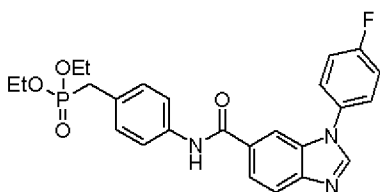
[0564] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (270 mg, 1 mmol) および3-アミノ安息香酸エチル (165 mg, 1 mmol) から題記化合物 (285 mg, 68%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.55 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.28-7.52 (5H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 7.96 (1H, br s.), 8.04-8.15 (2H, m).

[0565] 実施例18

4-([1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチルの製造

[0566] [化127]



[0567] 実施例1と同様の方法により、参考例11の化合物 (102 mg, 0.4 mmol) および (4-

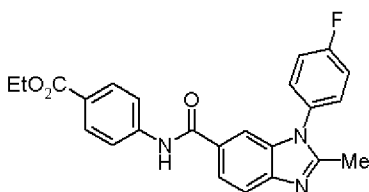
アミノベンジル)ホスホン酸ジエチル (97 mg, 0.4 mmol) から題記化合物 (121 mg, 63%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (6H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, d,  $J = 21.5\text{Hz}$ ), 3.95-4.09 (4H, m), 7.27-7.37 (4H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 8.08-8.16 (2H, m), 8.20 (1H, s).

[0568] 実施例19

4-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ安息香酸エチルの製造

[0569] [化128]



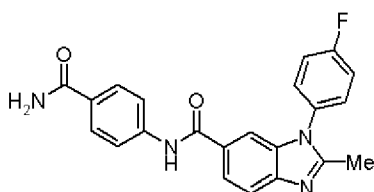
[0570] 参考例29の化合物 (540 mg, 2.0 mmol)、4-アミノ安息香酸エチル (363 mg, 2.2 mmol)、WSCD (460 mg, 2.4 mmol)、HOBT (324 mg, 2.4 mmol) およびDMF (10 mL) の混合物を、室温で16時間攪拌した後、 $100^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 20/80~酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (328 mg, 39%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 2.55 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.28-7.44 (4H, m), 7.70-7.77 (4H, m), 7.79-7.86 (1H, m), 8.00-8.11 (3H, m).

[0571] 実施例20

N-(4-カルバモイルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0572] [化129]



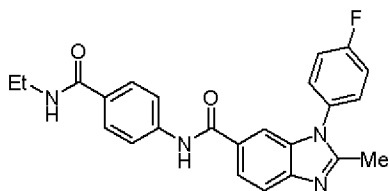
[0573] 実施例1と同様の方法により、後述する実施例23の化合物 (100 mg, 0.257 mmol)、塩化アンモニウム (27 mg, 0.514 mmol) およびトリエチルアミン (0.178 mL, 1.285 mmol) から題記化合物 (57 mg, 57%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 7.25 (1H, br s.), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.98 (10H, m), 10.37 (1H, br s.).

[0574] 実施例21

N-[4-(エチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0575] [化130]



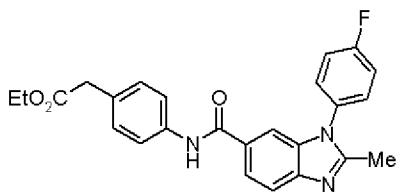
[0576] 実施例1と同様の方法により、後述する実施例23の化合物 (100 mg, 0.257 mmol)、エチルアミン塩酸塩 (42 mg, 0.514 mmol) およびトリエチルアミン (0.178 mL, 1.285 mmol) から題記化合物 (76 mg, 71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.55 (3H, s), 3.45-3.58 (2H, m), 6.00-6.14 (1H, m), 7.28-7.46 (4H, m), 7.68-7.86 (7H, m), 7.99 (1H, br s.).

[0577] 実施例22

[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]酢酸エチルの製造

[0578] [化131]



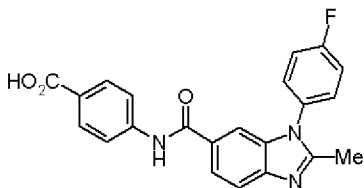
[0579] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (600 mg, 2.22 mmol) および (4-アミノフェニル)酢酸エチル (398 mg, 2.22 mmol) から題記化合物 (843 mg, 88%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.15 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.28-7.42 (6H, m), 7.60 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.84 (3H, m), 7.92 (1H, br s.).

[0580] 実施例23

4-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ安息香酸の製造

[0581] [化132]



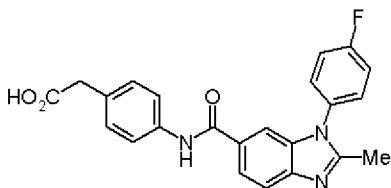
[0582] 実施例19の化合物 (298 mg, 0.714 mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)-水 (4 mL) およびエタノール(5 mL)-THF (5 mL) の混合物を室温で64時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、減圧濃縮した。析出物をろ取し、水およびジエチルエーテルで順次洗浄した後、乾燥して、題記化合物 (242 mg, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 7.47-7.59 (2H, m), 7.65-7.80 (4H, m), 7.84-7.96 (5H, m), 10.46 (1H, s), 12.72 (1H, br s).

[0583] 実施例24

4-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノフェニル]酢酸の製造

[0584] [化133]



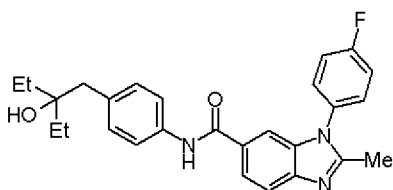
[0585] 実施例23と同様の方法により、実施例22の化合物 (600 mg, 1.39 mmol) から題記化合物 (494 mg, 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 3.52 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.46–7.59 (2H, m), 7.62–7.80 (6H, m), 7.85–7.94 (1H, m), 10.17 (1H, s), 12.29 (1H, br s).

[0586] 実施例25

N-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0587] [化134]



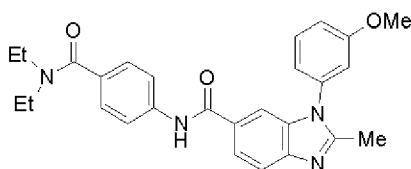
[0588] 実施例22の化合物 (200 mg, 0.464 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、氷冷下、エチル臭化マグネシウムの1M THF溶液 (6.96 mL, 6.96 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (81 mg, 39%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (6H, t,  $J = 7.4$ Hz), 1.17 (1H, s), 1.47 (4H, q,  $J = 7.4$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.74 (2H, s), 7.21–7.43 (6H, m), 7.57 (2H, d,  $J = 8.5$ Hz), 7.68–7.76 (2H, m), 7.78–7.87 (2H, m).

[0589] 実施例26

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0590] [化135]



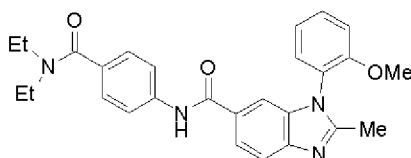
[0591] 参考例36の化合物 (120 mg, 0.28 mmol) の酢酸 (1.0 mL)溶液に無水酢酸 (0.20 mL)を加え、120°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=40/60~酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することで題記化合物 (73 mg, 57%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06-1.29 (6H, m), 2.56 (3H, s), 3.20-3.61 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.90 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.14 (1H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.51 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 7.71-7.84 (3H, m), 8.05 (1H, s).

[0592] 実施例27

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0593] [化136]



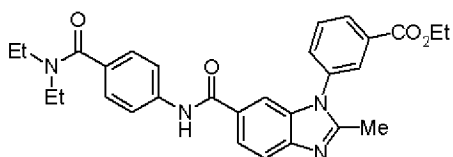
[0594] 実施例26と同様にして、参考例37の化合物 (280 mg, 0.65 mmol) から題記化合物 (202 mg, 68%) を薄紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05-1.29 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.21-3.60 (4H, m), 3.77 (3H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.49-7.59 (1H, m), 7.62-7.75 (4H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.00 (1H, s).

[0595] 実施例28

3-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸エチルの製造

[0596] [化137]



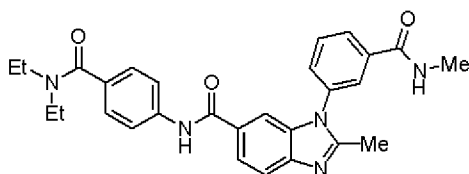
[0597] 実施例26と同様にして、参考例7の化合物 (530 mg, 1.12 mmol) から題記化合物(321 mg, 57%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05-1.30 (6H, br), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.20-3.65 (4H, br), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.57-7.83 (7H, m), 8.06-8.09 (2H, m), 8.23-8.27 (1H, m).

[0598] 実施例29

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-[3-(メチルカルバモイル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0599] [化138]



[0600] 実施例28の化合物 (450 mg, 0.90 mmol) および4N水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)のTHF (30 mL)-メタノール (15 mL)混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸で中和し、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮することで3-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(544 mg) を白色粉末として得た。

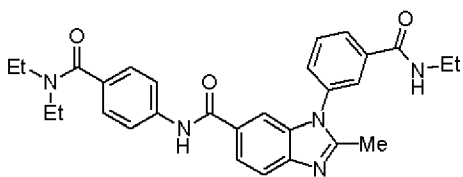
得られた3-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(150 mg, 0.32 mmol)、塩化メチルアンモニウム (43 mg, 0.64 mmol)、HOBT (86 mg, 0.64 mmol)およびトリエチルアミン (65 mg, 0.64 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (122 mg, 0.64 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (87mg, 56%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.00-1.15 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.81 (3H, d,  $J = 4.5$  Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.75-7.82 (6H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.06-8.09 (1H, m), 8.60-8.65 (1H, m), 10.34 (1H, s).

[0601] 実施例30

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-[3-(エチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0602] [化139]



[0603] 実施例29で得られる3-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(150 mg, 0.32 mmol)、塩化エチルアンモニウム (52 mg, 0.64 mmol)、HOBT (86 mg, 0.64 mmol)およびトリエチルアミン (65 mg, 0.64 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (122 mg, 0.64 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (93mg, 58%) を白色針状晶として得た。

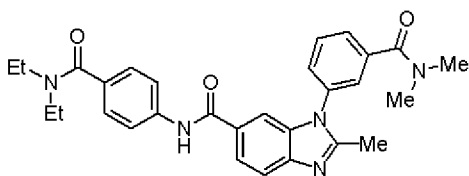
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.96-1.15 (9H, m), 2.51 (3H, s), 3.20-3.40 (6H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.75-7.80 (6H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, s), 8.63 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 10.34 (1H, s).

[0604] 実施例31

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0605] [化140]





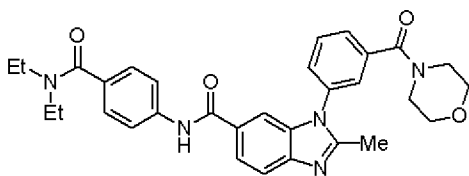
[0606] 実施例29で得られる3-(6-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(150 mg, 0.32 mmol)、塩化ジメチルアンモニウム (52 mg, 0.64 mmol)、HOBt (86 mg, 0.64 mmol)およびトリエチルアミン (65 mg, 0.64 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (122 mg, 0.64 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (85 mg, 53%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05-1.30 (6H, br), 2.55 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.20-3.70 (4H, m), 7.36 (2H, dd,  $J = 6.9, 1.8$  Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.58-7.68 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.34 (1H, s).

[0607] 実施例32

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0608] [化141]



[0609] 実施例29で得られる3-(6-[[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(140 mg, 0.30 mmol)、モルホリン (52 mg, 0.60 mmol)およびHOBt (80 mg, 0.60 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (1113 mg, 0.60 mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸

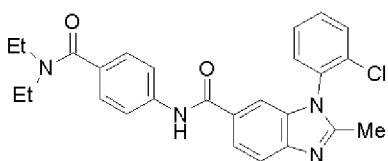
エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (73mg, 45%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00-1.30 (6H, br), 2.57 (3H, s), 3.20-3.90 (12H, m), 7.38 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.65-7.83 (6H, m), 8.12 (1H, s).

[0610] 実施例33

1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0611] [化142]



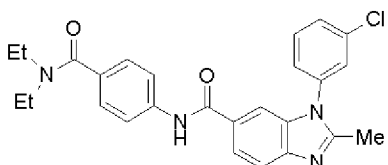
[0612] 実施例26と同様にして、参考例40の化合物 (118 mg, 0.27 mmol) から題記化合物 (73 mg, 59%) を薄紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04-1.32 (6H, m), 2.48 (3H, s), 3.16-3.68 (4H, m), 7.33-7.47 (3H, m), 7.48-7.87 (8H, m), 8.01 (1H, s).

[0613] 実施例34

1-(3-クロロフェニル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0614] [化143]



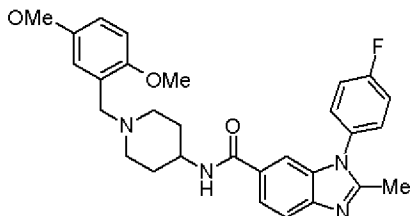
[0615] 実施例26と同様にして、参考例41の化合物 (250 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (69 mg, 26%) を薄茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05-1.30 (6H, m), 2.56 (3H, s), 3.21-3.62 (4H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.72-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, s).

## [0616] 実施例35

N-[1-(2,5-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0617] [化144]



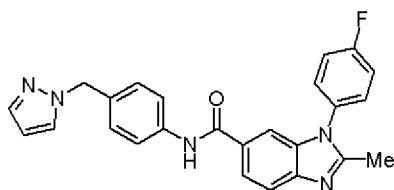
[0618] 後述する実施例85の化合物 (200 mg, 0.567 mmol)のTHF (7 mL)溶液に、2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (189 mg, 1.14 mmol)、アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (229 mg, 1.14 mmol)および酢酸 (350  $\mu$ L)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/メタノール=100/0~95/5)により精製し、題記化合物(210 mg, 74%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.52-1.65 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, br), 1.99-2.07 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, br), 3.43 (2H, s), 3.69-3.85 (7H, m), 6.72-6.97 (3H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.61-7.68 (4H, m), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

## [0619] 実施例36

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0620] [化145]



[0621] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (200 mg, 0.740 mmol)および4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)アニリン (167 mg, 0.962 mmol)から題記化合物(125 mg

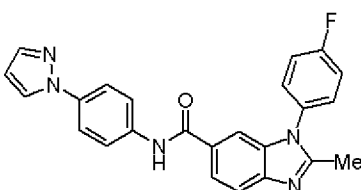
, 40%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.26 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.45–7.55 (3H, m), 7.67–7.79 (7H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 10.21 (1H, s).

[0622] 実施例37

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0623] [化146]



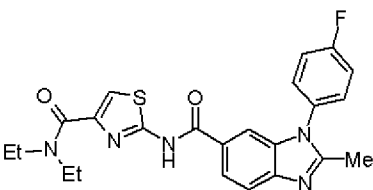
[0624] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (200 mg, 0.740 mmol)および4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン (153 mg, 0.962 mmol)から題記化合物(125 mg, 38%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 6.52–6.54 (1H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 7.69–7.74 (4H, m), 7.77–7.79 (2H, m), 7.81–7.89 (3H, m), 7.93 (1H, dd,  $J = 8.6$ , 1.7 Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 10.34 (1H, s).

[0625] 実施例38

N-[4-(ジエチルカルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0626] [化147]



[0627] 後述する実施例86の化合物 (250 mg, 0.589 mmol)および8N水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)のエタノール(7 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中和し、水で希釈後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で

洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで2-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

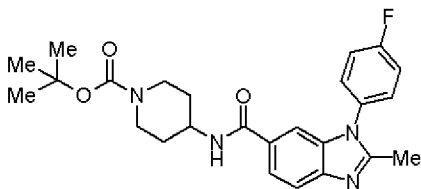
このようにして得られた2-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (220 mg, 0.740 mmol) およびジエチルアミン (74.6  $\mu$ L, 0.962 mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、題記化合物(125 mg, 50%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.00-1.20 (6H, br), 2.48 (3H, s), 3.42 (4H, q, J = 7.0 Hz), 7.48-7.58 (3H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.00-8.04 (2H, m), 12.69 (1H, s).

[0628] 実施例39

4-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

[0629] [化148]



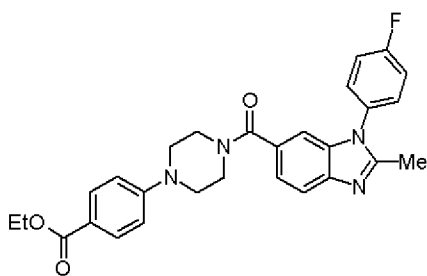
[0630] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (300 mg, 1.11 mmol)および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(289 mg, 1.44 mmol)から題記化合物(445 mg, 89%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.30-1.50 (11H, m), 1.70-1.83 (2H, br), 2.43 (3H, s), 2.65-2.95 (2H, br), 3.85-4.05 (3H, br), 7.52 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.60-7.68 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0631] 実施例40

4-(4-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)ピペラジン-1-イル)安息香酸エチルの製造

[0632] [化149]



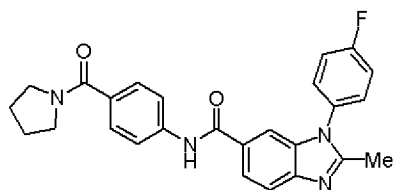
[0633] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (297 mg, 1.11 mmol)および4-ピペラジン-1-イル安息香酸エチル (337 mg, 1.44 mmol)から題記化合物(320 mg, 59%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.29 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.45 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, br), 3.50-3.75 (4H, br), 4.24 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.49 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.65-7.70 (3H, m), 7.79 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

[0634] 実施例41

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0635] [化150]



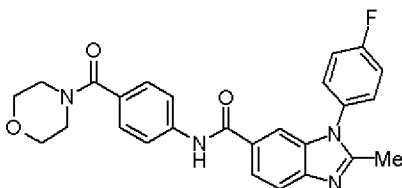
[0636] 実施例19と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アニリン (114 mg, 0.6 mmol) から題記化合物 (53 mg, 24%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.74-1.93 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.38-3.52 (4H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.65-7.84 (6H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$ Hz), 10.35 (1H, br s.).

[0637] 実施例42

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0638] [化151]



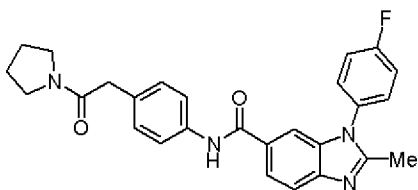
[0639] 参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol)、4-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン (124 mg, 0.6mmol)、HATU (285 mg, 0.75 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.138 mL, 1.5 mmol) およびDMF (2.5 mL) の混合物を50°Cで5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、題記化合物 (139 mg, 61%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 3.39-3.69 (8H, m), 7.40 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.48-7.58 (2H, m), 7.65-7.77 (4H, m), 7.82 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.5\text{Hz}$ ), 10.36 (1H, s).

[0640] 実施例43

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0641] [化152]



[0642] 実施例1と同様の方法により、実施例24の化合物 (202 mg, 0.5 mmol) およびピロリジン (0.083mL, 1.0 mmol) から題記化合物 (147 mg, 64%) を無色結晶として得た。

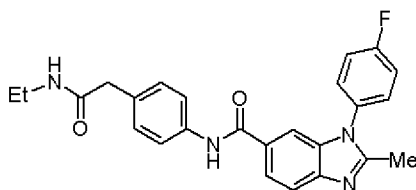
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-2.01 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.39-3.55 (4H, m), 3.64 (2H, s), 7.24-7.45 (6H, m), 7.58 (2H, d,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.69-7.83 (3H, m), 7.94 (1H, s).

[0643] 実施例44

N-{4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル

## -1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0644] [化153]



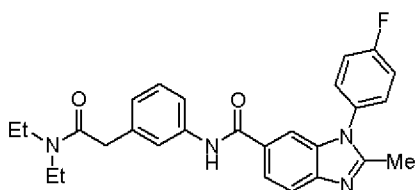
[0645] 実施例1と同様の方法により、実施例24の化合物 (202 mg, 0.5 mmol)、ジエチルアミン塩酸塩 (82 mg, 1.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.277 mL, 2.0 mmol) から題記化合物 (172 mg, 80%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.01 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.46 (3H, s), 2.99-3.11 (2H, m), 3.33 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.47-7.57 (2H, m), 7.59-7.77 (6H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 7.93-8.02 (1H, m), 10.15 (1H, s).

[0646] 実施例45

N-{3-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0647] [化154]



[0648] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および参考例12の化合物 (155 mg, 0.75 mmol) から題記化合物 (103 mg, 45%) を淡褐色結晶として得た。

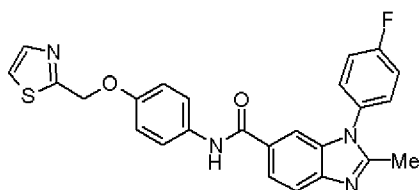
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.19 (6H, m), 2.54 (3H, s), 3.27-3.45 (4H, m), 3.69 (2H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.27-7.51 (6H, m), 7.61-7.84 (4H, m), 7.93 (1H, br s.).

[0649] 実施例46

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造



[0650] [化155]



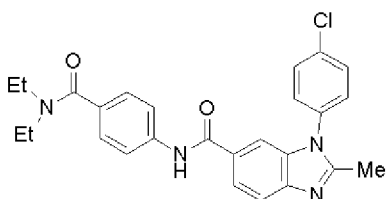
[0651] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)アニリン (155 mg, 0.75 mmol) から題記化合物 (141 mg, 62%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.02 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 7.28-7.43 (5H, m), 7.56 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 7.67-7.75 (2 H, m), 7.76-7.84 (3H, m).

[0652] 実施例47

1-(4-クロロフェニル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0653] [化156]



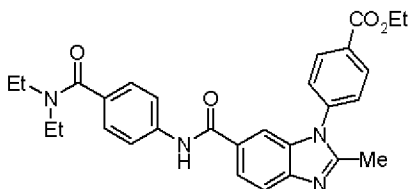
[0654] 実施例26と同様にして、参考例42の化合物 (360 mg, 0.82 mmol) から題記化合物 (166 mg, 44%) を薄茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04-1.34 (6H, m), 2.54 (3H, s), 3.19-3.62 (4H, m), 7.30-7.43 (4H, m), 7.54-7.69 (4H, m), 7.72-7.83 (3H, m), 8.06 (1H, s).

[0655] 実施例48

4-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸エチルの製造

[0656] [化157]



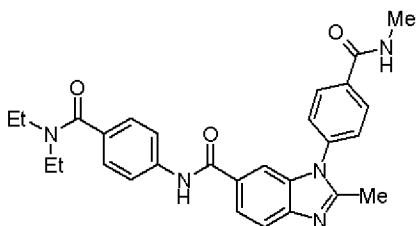
[0657] 実施例26と同様にして、参考例8の化合物 (210 mg, 0.44 mmol) から題記化合物(180mg, 82%) を白色非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05-1.30 (6H, br), 1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.57 (3 H, s), 3.15-3.65 (4H, br), 4.46 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.47-7.51 (2 H, m), 7.65 (2H, dd,  $J = 6.9, 1.8$  Hz), 7.75-7.83 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.27-8.31 (2 H, m).

[0658] 実施例49

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-[4-(メチルカルバモイル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0659] [化158]



[0660] 実施例48の化合物 (180 mg, 0.36 mmol) および4N水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) のTHF (15 mL)-メタノール (8 mL)混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を5N塩酸で中和し、減圧下濃縮して、4-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(130mg) を白色粉末として得た。

得られた4-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(70 mg, 0.15 mmol)、塩化メチルアンモニウム (20 mg, 0.30mmol)、HOBt (40 mg, 0.30 mmol)およびトリエチルアミン (30 mg, 0.30 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (57 mg, 0.30 mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (42mg, 58%) を白色結晶として得た。

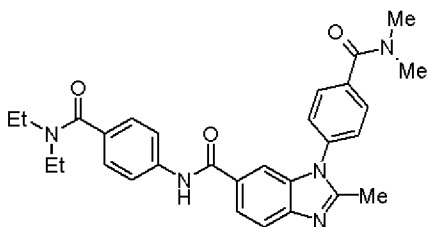
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00-1.30 (6H, br), 2.54 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.20-3.60 (4H, br), 6.59 (1H, q,  $J = 4.5$  Hz), 7.36-7.40 (4H, m), 7.61-7.79 (5H, m), 7.93

(1H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.25 (1H, s).

[0661] 実施例50

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0662] [化159]



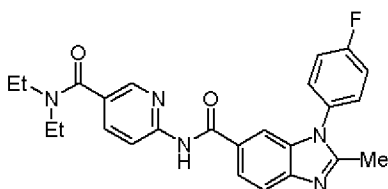
[0663] 実施例49で得られる4-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)安息香酸(70 mg, 0.15 mmol)、塩化ジメチルアンモニウム (24 mg, 0.30 mmol)、HOBt (40 mg, 0.30 mmol)およびトリエチルアミン (30 mg, 0.30 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下、WSCD (57 mg, 0.30mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した後、酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶して、題記化合物 (47mg, 63%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05-1.30 (6H, br), 2.56 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.25-3.70 (4H, br), 7.38-7.46 (4H, m), 7.66-7.70 (4H, m), 7.75-7.84 (3H, m), 8.03 (1H, s).

[0664] 実施例51

N-[5-(ジエチルカルバモイル)ピリジン-2-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0665] [化160]



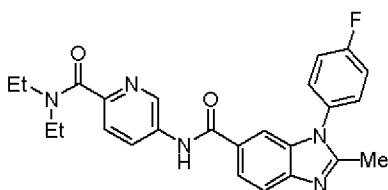
[0666] 参考例4と同様の方法により、参考例15の化合物 (266 mg, 0.631 mmol) から題記化合物 (204mg, 73%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-1.36 (6H, m), 2.55 (3H, s), 3.21-3.71 (4H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.73 (1H, t,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.3\text{Hz}$ ), 7.83-7.86 (2H, m), 8.36-8.45 (2H, m), 8.64 (1H, s).

[0667] 実施例52

N-[6-(ジエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0668] [化161]



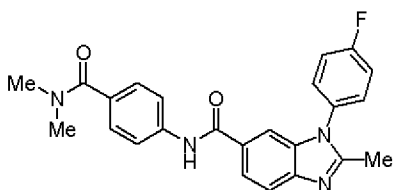
[0669] 参考例4と同様の方法により、参考例19の化合物 (370 mg, 0.878 mmol) から題記化合物 (311mg, 79%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.54 (3H, s), 3.43 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.28-7.43 (4H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.76-7.79 (1H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.5\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ ).

[0670] 実施例53

N-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0671] [化162]



[0672] 実施例1と同様の方法により、実施例23の化合物 (187 mg, 0.479 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (59 mg, 0.719 mmol) およびトリエチルアミン (0.20 mL, 1.44 mmol) から

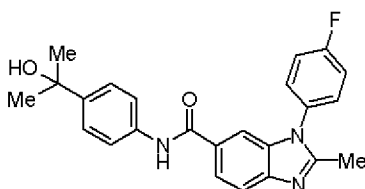
題記化合物 (138 mg, 69%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 2.95–3.20 (6H, m), 7.27–7.48 (6H, m), 7.62–7.86 (5H, m), 8.04 (1H, s).

[0673] 実施例54

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0674] [化163]



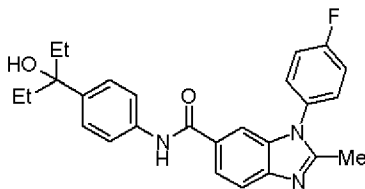
[0675] 実施例25と同様の方法により、実施例19の化合物 (250 mg, 0.599 mmol) およびメチル臭化マグネシウムの1.4M THF溶液 (10 mL, 14 mmol) から題記化合物(194 mg, 80%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.41 (6H, s), 2.46 (3H, s), 4.93 (1H, s), 7.36–7.44 (2H, m), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.59–7.78 (6H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

[0676] 実施例55

N-[4-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0677] [化164]



[0678] 実施例25と同様の方法により、実施例19の化合物 (250 mg, 0.599 mmol) から題記化合物 (123 mg, 48%) を淡黄色結晶として得た。

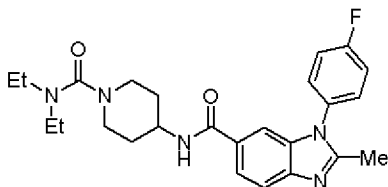
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.64 (6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.59–1.80 (4H, m), 2.47 (3H, s), 4.45 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,

J = 8.8Hz), 7.67-7.77 (4H, m), 7.84-7.95 (1H, m), 10.11 (1H, s).

[0679] 実施例56

N-[1-(ジエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0680] [化165]



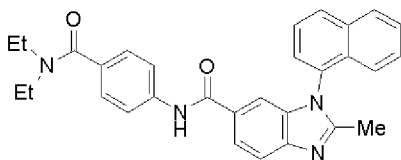
[0681] 実施例1と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol)、参考例21の化合物 (177mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (0.416 mL, 3.0 mmol) から題記化合物 (159 mg, 70%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, t, J = 7.2Hz), 1.44-1.59 (2H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.86-3.01 (2H, m), 3.21 (4H, q, J = 7.2Hz), 3.57-3.70 (2H, m), 4.05-4.25 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.27 - 7.41 (4H, m), 7.54 - 7.63 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.5Hz).

[0682] 実施例57

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0683] [化166]



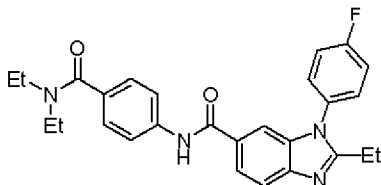
[0684] 実施例26と同様にして、参考例38の化合物 (57 mg, 0.13 mmol) から題記化合物 (16 mg, 27%) を薄黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99-1.31 (6H, m), 2.42 (3H, s), 3.05-3.70 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.51-7.72 (5H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.84-7.93 (2H, m), 8.07 (2H, dd, J = 20.7, 8.2 Hz).

## [0685] 実施例58

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-エチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0686] [化167]



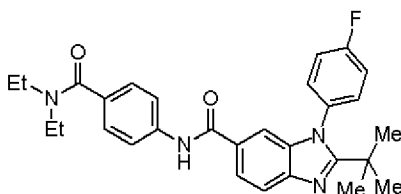
[0687] 参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) のアセトニトリル (20 mL) - THF (5 mL)混合溶液に塩化プロピオニル (68  $\mu$ L, 0.78 mmol) およびトリエチルアミン (198  $\mu$ L, 1.42 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のエタノール (20 mL)溶液に濃塩酸 (2 mL)を加え、90°Cで3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物 (177 mg, 54%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04-1.17 (6H, br), 1.27 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.78 (2H, q,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.21-3.41 (4H, br), 7.33 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.65-7.75 (3H, m), 7.76-7.83 (3H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 10.33 (1H, s).

## [0688] 実施例59

2-tert-ブチル-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0689] [化168]

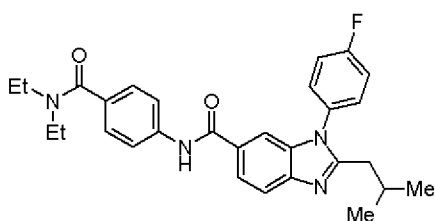


[0690] 実施例58と同様にして、参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol)および塩化ピバロイル (96  $\mu$  L, 0.78 mmol)から題記化合物(107 mg, 31%)を淡灰色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.03-1.16 (6H, br), 1.31 (9H, s), 3.21-3.43 (4H, br), 7.32 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.51 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.63-7.72 (2H, m), 7.74-7.83 (3H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 10.29 (1H, s).

[0691] 実施例60

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0692] [化169]



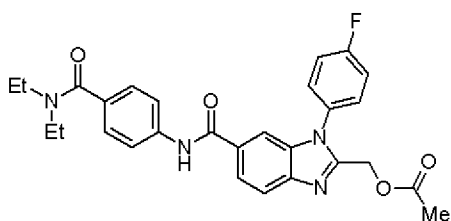
[0693] 実施例58と同様にして、参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol)および塩化イソバレロイル(104  $\mu$  L, 0.85 mmol)から題記化合物 (186 mg, 54%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.88 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.03-1.17 (6H, br), 2.02-2.18 (1H, m), 2.66 (2H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.22-3.43 (4H, br), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.63-7.71 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.75-7.84 (3H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 10.32 (1H, s).

[0694] 実施例61

酢酸[6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチルの製造

[0695] [化170]



[0696] 参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol)のアセトニトリル (20 mL)-THF (5 mL)混



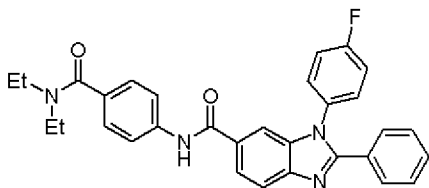
合溶液にアセトキシアセチルクロリド (100  $\mu$ L, 0.85 mmol) およびトリエチルアミン (198  $\mu$ L, 1.42 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のトルエン (20 mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (4 mg, 0.02 mmol) を加え、Dean-Stark脱水管を用い3時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重曹水、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (206 mg, 81%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.04-1.14 (6H, br), 1.96 (3H, s), 3.26-3.38 (4H, br), 5.25 (2H, s), 7.33 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.68-7.76 (2H, m), 7.77-7.84 (3H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 10.38 (1H, s).

[0697] 実施例62

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0698] [化171]



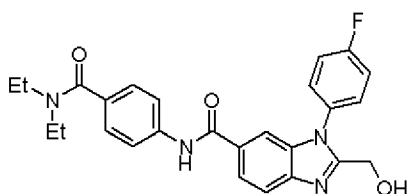
[0699] 実施例58と同様にして、参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) および塩化ベンゾイル (100  $\mu$ L, 0.85 mmol) から題記化合物 (229 mg, 66%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.06-1.14 (6H, br), 3.27-3.39 (4H, br), 7.34 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.39-7.51 (5H, m), 7.53-7.65 (4H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 10.41 (1H, s).

[0700] 実施例63

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0701] [化172]



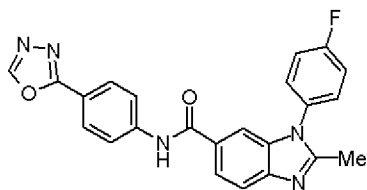
[0702] 実施例61の化合物 (200 mg, 0.40 mmol)のメタノール (30 mL)溶液に1N 水酸化リチウム水溶液 (20 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することで題記化合物(147 mg, 80%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.01-1.16 (6H, br), 3.17-3.45 (4H, br), 4.61 (2H, d,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 5.60 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.66-7.76 (2H, m), 7.76-7.87 (4H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 10.37 (1H, s).

[0703] 実施例64

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0704] [化173]



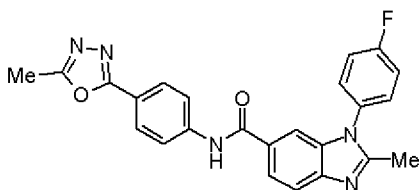
[0705] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol) および4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン (81 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (69 mg, 33%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 7.28-7.45 (4H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.79-7.89 (3H, m), 8.01-8.14 (3H, m), 8.46 (1H, s).

[0706] 実施例65

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0707] [化174]



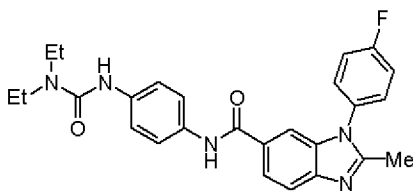
[0708] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol) および4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン (88 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (125 mg, 58%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 7.28-7.44 (4H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.78-7.87 (3H, m), 7.99-8.10 (3H, m).

[0709] 実施例66

N-{4-[(ジエチルカルバモイル)アミノ]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0710] [化175]



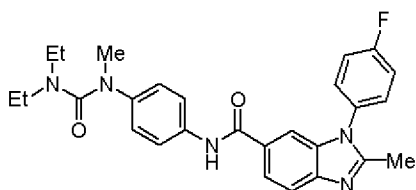
[0711] 参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol)、参考例22の化合物 (104 mg, 0.5 mmol) およびHATU (285 mg, 0.75 mmol)のDMF (3 mL)混合液を50°Cで20時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=9/1)により精製し、酢酸エチルから再結晶することで題記化合物 (65 mg, 28%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.08 (6H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 2.46 (3H, s), 3.33 (4H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48-7.59 (4H, m), 7.64-7.78 (4H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 8.5, 1.7\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 10.06 (1H, s).

[0712] 実施例67

N-{4-[(ジエチルカルバモイル)(メチル)アミノ]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0713] [化176]



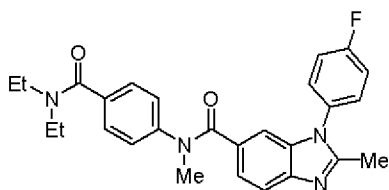
[0714] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol) および参考例24の化合物 (111 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (128 mg, 54%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.85 (6H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.46 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05 (4H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.02–7.10 (2H, m), 7.48–7.58 (2H, m), 7.64–7.78 (6H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.5\text{Hz}$ ), 10.19 (1H, s).

[0715] 実施例68

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0716] [化177]



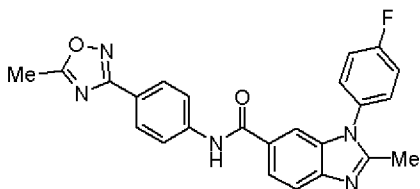
[0717] 実施例9の化合物(222 mg, 0.5 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (22 mg, 0.55 mmol) を加えた後、室温で15分間攪拌した。続いて、本反応液に、氷冷下、ヨードメタン (0.034 mL, 0.6 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (181 mg, 79%) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95–1.35 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.08–3.35 (2H, m), 3.37–3.67 (2H, m), 3.51–3.53 (2H, m), 6.93–6.96 (1H, m), 6.98–7.04 (2H, m), 7.05–7.13 (2H, m), 7.19–7.33 (5H, m), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ).

## [0718] 実施例69

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0719] [化178]



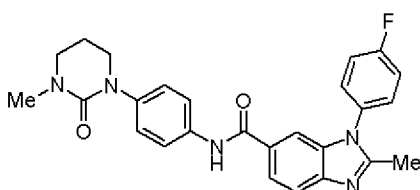
[0720] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol) および4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アニリン (88 mg, 0.5 mmol) から、題記化合物 (111 mg, 52%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.54 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.28-7.45 (4H, m), 7.70-7.86 (5H, m), 7.98-8.13 (3H, m).

## [0721] 実施例70

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0722] [化179]



[0723] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (149 mg, 0.55 mmol) および1-(4-アミノフェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (107 mg, 0.521 mmol) から、題記化合物 (96 mg, 40%) を無色結晶として得た。

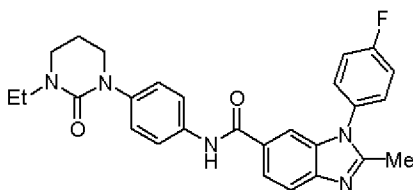
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.07-2.19 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 3.63-3.72 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.29-7.44 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.70-7.83 (3H, m), 8.11 (1H, s).

## [0724] 実施例71

N-[4-(3-エチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル]-1-(4-フルオロ

フェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0725] [化180]



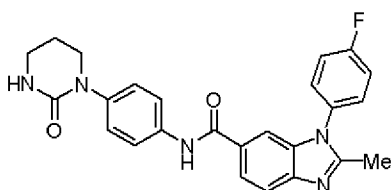
[0726] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (198 mg, 0.733 mmol) および参考例26の化合物 (153 mg, 0.698 mmol) から、題記化合物 (128 mg, 39%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 2.06-2.17 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.34-3.50 (4H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.28-7.42 (4H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.69-7.82 (3H, m), 8.12 (1H, s).

[0727] 実施例72

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0728] [化181]



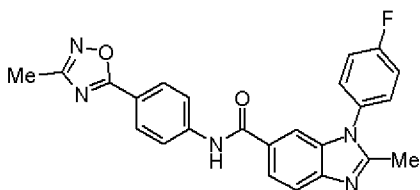
[0729] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (110 mg, 0.406 mmol) および1-(4-アミノフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (74 mg, 0.387 mmol) から、題記化合物 (77 mg, 45%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.88-1.98 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.16-3.27 (2H, m), 3.51-3.65 (2H, m), 6.52 (1H, br s.), 7.19-7.28 (2H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.59-7.79 (6H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 10.15 (1H, s).

[0730] 実施例73

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[メチル(プロパノイル)アミノ]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造





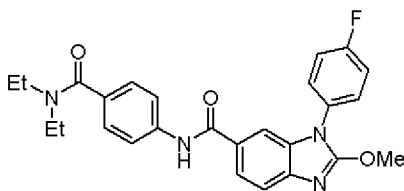
[0738] 実施例42と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アニリン (96 mg, 0.55 mmol) から、題記化合物 (89 mg, 42%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.29-7.44 (4H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.80-7.89 (3H, m), 8.02 (1H, br s), 8.09-8.19 (2H, m).

[0739] 実施例76

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0740] [化185]



[0741] 参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) にテトラメトキシメタン (3 mL) および酢酸 (47  $\mu\text{L}$ , 0.82 mmol) を加え、90°Cで4時間攪拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (290 mg, 80%) を淡褐色結晶として得た。

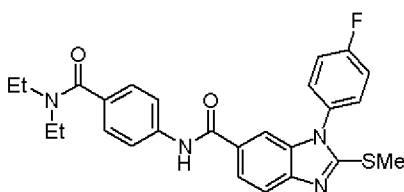
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.01-1.17 (6H, br), 3.24-3.44 (4H, br), 4.16 (3H, s), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.59-7.73 (3H, m), 7.74-7.83 (3H, m), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 10.29 (1H, s).

[0742] 実施例77

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0743] [化186]





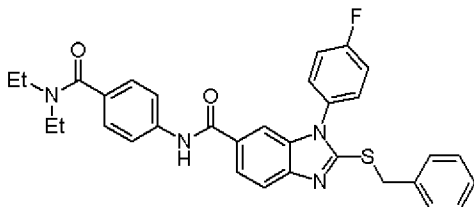
[0744] 参考例48の化合物 (297 mg, 0.65 mmol)のDMF (5 mL)溶液にヨードメタン (45  $\mu$ L, 0.72mmol) および炭酸カリウム (135 mg, 0.98 mmol)を加え、室温、窒素雰囲気下で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のエタノール (20 mL)溶液に濃塩酸 (2 mL)を加え、90°Cで3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (298 mg, 96%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04-1.13 (6H, br), 2.74 (3H, s), 3.18-3.45 (4H, br), 7.32 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.65-7.75 (4H, m), 7.79 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 10.32 (1H, s).

[0745] 実施例78

2-(ベンジルスルファニル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0746] [化187]



[0747] 実施例77と同様にして、参考例48の化合物 (297 mg, 0.65 mmol)およびベンジルブロミド (85  $\mu$ L, 0.72mmol)から、題記化合物 (281 mg, 78%)を淡桃色結晶として得た。

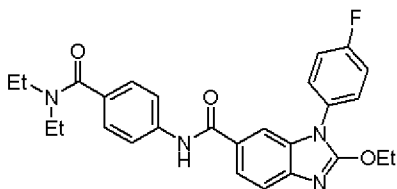
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.10 (6H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 3.21-3.40 (4H, br), 4.6

4 (2H, s), 7.24-7.37 (5H, m), 7.44-7.56 (4H, m), 7.65 (2H, dd, J = 9.0, 4.9Hz), 7.72-7.83 (4H, m), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 1.5Hz), 10.33 (1H, s).

[0748] 実施例79

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0749] [化188]



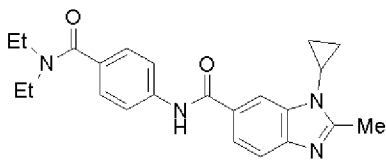
[0750] 実施例76と同様にして、参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) およびテトラエトキシエタン (3 mL)から、題記化合物 (143 mg, 42%)を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.04-1.16 (6H, br), 1.38 (3H, t, J = 7.0Hz), 3.20-3.42 (4H, br), 4.61 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.49 (2H, t, J = 8.9Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.65-7.73 (2H, m), 7.74-7.84 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz), 10.29 (1H, s).

[0751] 実施例80

1-シクロプロピル-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0752] [化189]



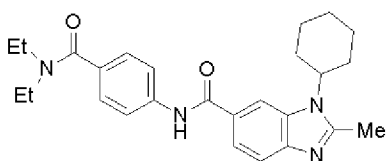
[0753] 実施例26と同様にして、参考例39の化合物 (190 mg, 0.52 mmol) から題記化合物 (78 mg, 39%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.01-1.18 (8H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.21-3.53 (5H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76-7.94 (3H, m), 8.14 (1H, s), 10.39 (1H, s).

[0754] 実施例81

1-シクロヘキシル-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0755] [化190]



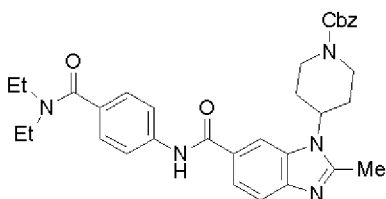
[0756] 実施例26と同様にして、参考例43の化合物 (176 mg, 0.43 mmol) から題記化合物 (139 mg, 75%) を薄茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03-1.58 (10H, m), 1.89-2.07 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.18-3.64 (4H, m), 4.14-4.31 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.60-7.74 (4H, m), 8.23 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 8.34 (1H, s).

[0757] 実施例82

4-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造

[0758] [化191]



[0759] 参考例34の化合物 (100 mg, 0.17 mmol) の酢酸 (1.5 mL) 溶液に鉄粉末 (49 mg, 0.87 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸 (1.5 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.20 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;メタノール/酢酸エチル=0/100~10/100)により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することで題記化合物 (52 mg, 55%) を白色結晶として得た。

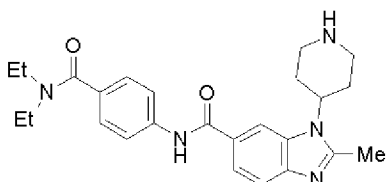
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.32 (6H, m), 1.87-2.01 (2H, m), 2.44 (2H, dd,  $J = 12.7, 4.3$  Hz), 2.68 (3H, s), 2.88-3.06 (2H, m), 3.18-3.74 (4H, m), 4.32-4.58 (

3H, m), 5.19 (2H, br s), 7.29-7.48 (7H, m), 7.58-7.79 (4H, m), 8.06-8.19 (2H, m).

[0760] 実施例83

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0761] [化192]



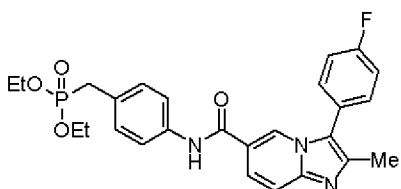
[0762] 実施例82の化合物 (780 mg, 1.4 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に10% パラジウム-炭素 (85 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。さらに10% パラジウム-炭素 (43 mg) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をメンブランフィルターでろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶することで題記化合物 (67 mg, 11%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.98-1.20 (6H, m), 1.74-1.86 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 2.59-2.75 (4H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.18-3.49 (6H, m), 4.33-4.51 (1H, m), 7.23-7.41 (2H, m), 7.57-7.69 (1H, m), 7.74-7.90 (3H, m), 8.14-8.24 (1H, m), 10.33-10.41 (1H, m).

[0763] 実施例84

[4-({[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチルの製造

[0764] [化193]



[0765] 参考例52の化合物 (150 mg, 0.56 mmol)、4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (203 mg, 0.83 mmol) および HOBt (113 mg, 0.83 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、WSCD (159 mg, 0.83 mmol) を氷冷下で加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、

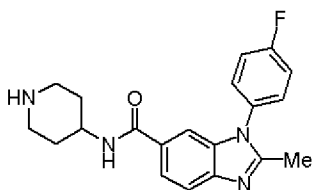
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物(139 mg, 50%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.47 (3H, s), 3.12 (2H, d,  $J = 21.6$  Hz), 3.93-4.01 (4H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.55-7.66 (4H, m), 8.54 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, m).

[0766] 実施例85

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0767] [化194]



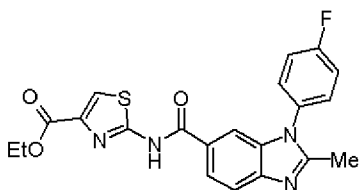
[0768] 実施例39の化合物 (430 mg, 0.961 mmol)および4N塩化水素-酢酸エチル溶液(2 mL)の酢酸エチル(2 mL)溶液を室温で5時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/メタノール=100/0→90/10)により精製し、題記化合物(340 mg, quant.)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.60-1.80 (2H, br), 1.80-2.00 (2H, br), 2.49 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, br), 3.25-3.40 (2H, br), 3.95-4.15 (1H, br), 7.55 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.65-7.76 (4H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.60-8.75 (1H, br).

[0769] 実施例86

2-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルの製造

[0770] [化195]



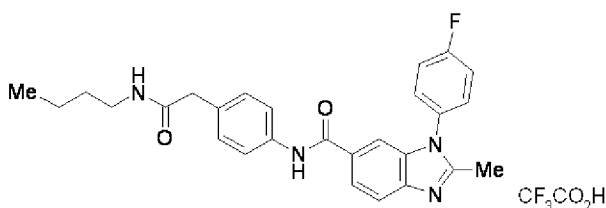
[0771] 実施例13と同様の方法により、参考例29の化合物 (300 mg, 1.11 mmol) および2-アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (229 mg, 1.33 mmol) から題記化合物 (255 mg, 54%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.23-1.30 (3H, m), 2.48 (3H, s), 4.16-4.32 (2H, m), 7.49-7.57 (3H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 8.01-8.05 (2H, m), 12.95 (1H, s).

[0772] 実施例87

N-{4-[2-(ブチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

[0773] [化196]



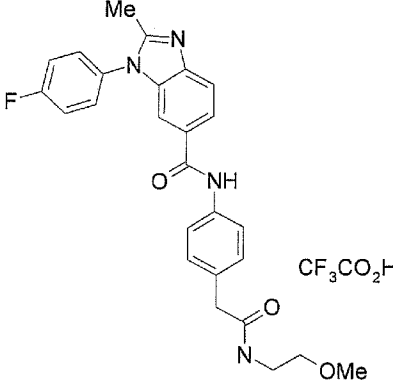
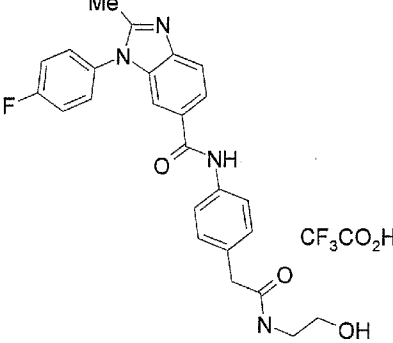
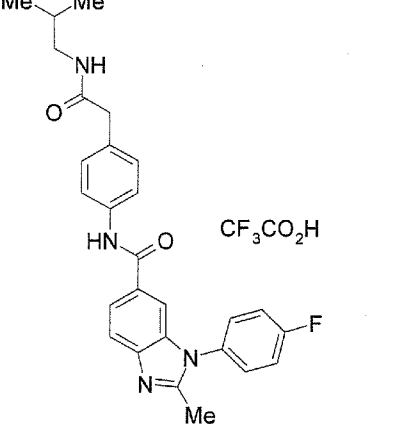
[0774] 実施例24の化合物のDMF溶液 (0.12 M, 0.500 mL, 60  $\mu$  mol) にブタン-1-アミンのDMF溶液 (0.144 M, 0.500 mL, 72  $\mu$  mol) およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.144 M, 0.500 mL, 72  $\mu$  mol) を加えた。得られた混合物を40°Cで終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (3 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して題記化合物 (20.2 mg, 59%) を得た。

LC/MS 459 (M+H).

[0775] 実施例88～実施例177

実施例87と同様の方法により、実施例24の化合物およびそれぞれに対応するアミンから表1-1～1-25に示す化合物を得た。

[0776] [表1-1]

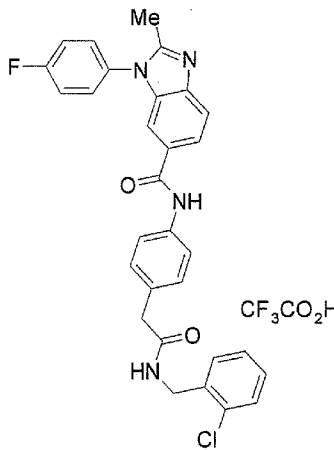
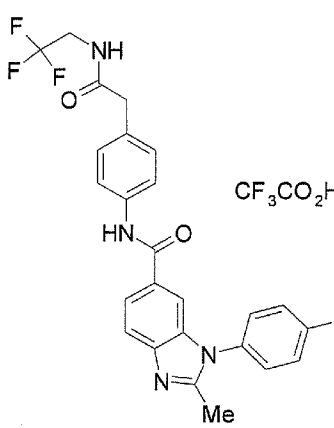
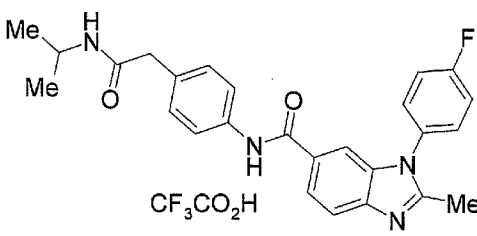
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
88		14.9	96	459
89		12.3	100	447
90		16.2	100	459

[0777] [表1-2]

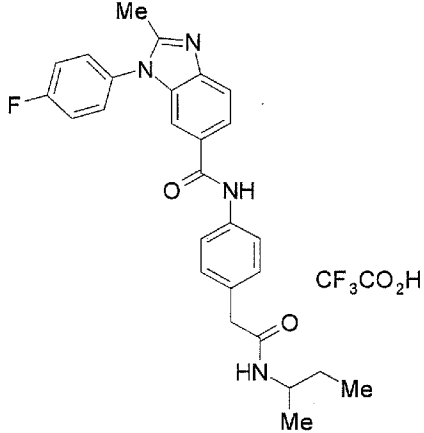
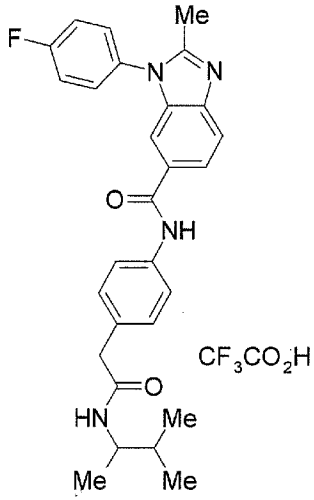
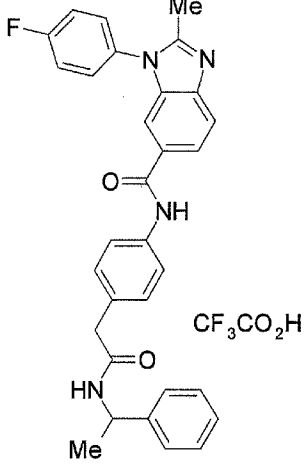
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
9 1	 <chem>Cc1nc2cc(ccc12)N(c3ccc(F)cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)CC(=O)NCC5CCCCC5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	17.2	89	499
9 2	 <chem>Cc1nc2cc(ccc12)N(c3ccc(F)cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)CC(=O)NCC5=CC=CC=C5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	16.0	100	493
9 3	 <chem>Cc1nc2cc(ccc12)N(c3ccc(OC)cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)CC(=O)Nc5ccc(F)cc5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	19.5	100	523

[0778] [表1-3]

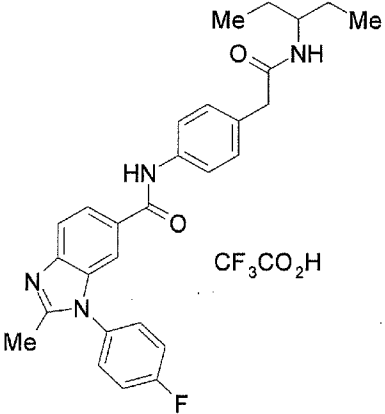
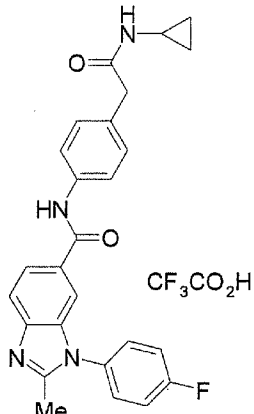
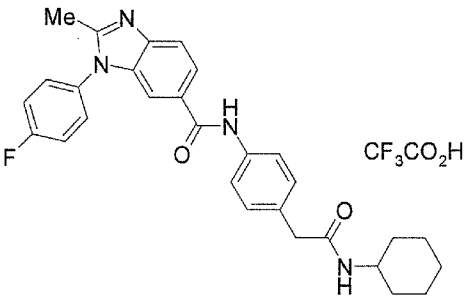
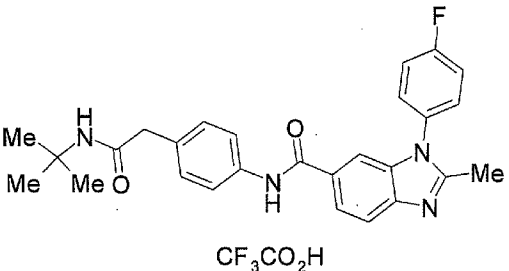


実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
9 4	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	18.8	100	527
9 5	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	17.0	100	485
9 6	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	15.4	100	445

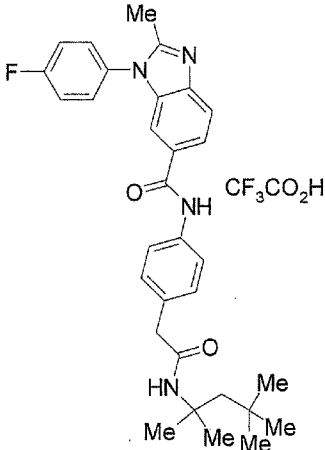
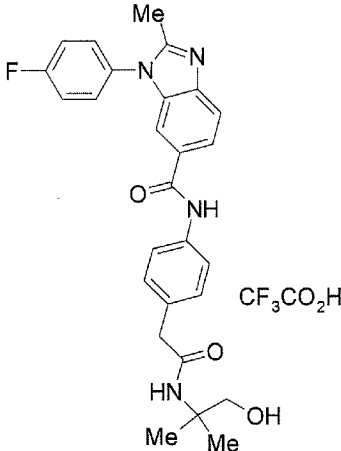
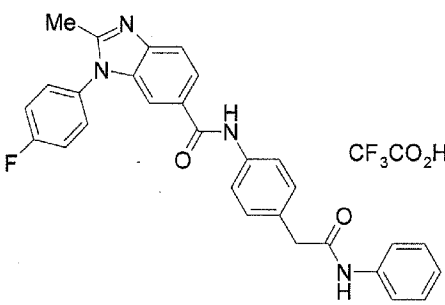
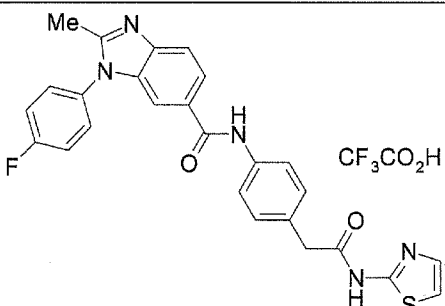
[0779] [表1-4]

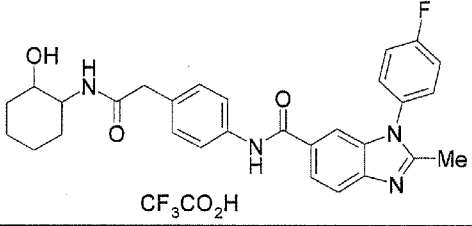
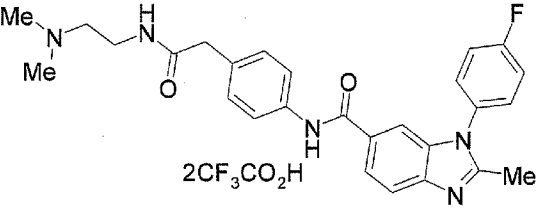
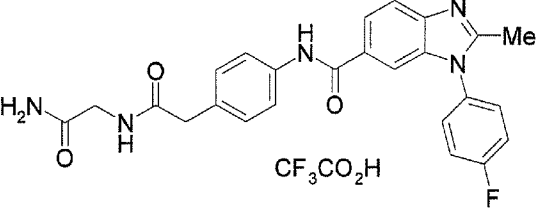
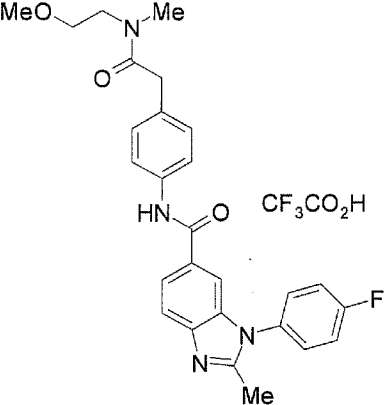
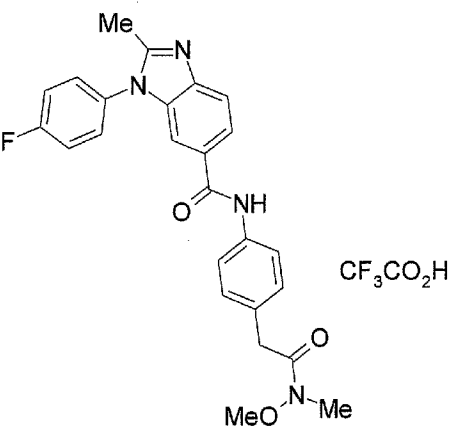
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
9 7		15.9	100	459
9 8		16.8	100	473
9 9		25.6	91	507

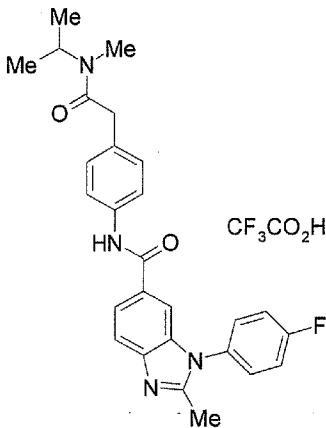
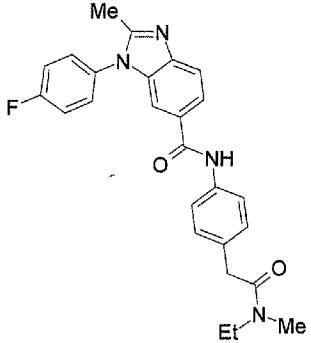
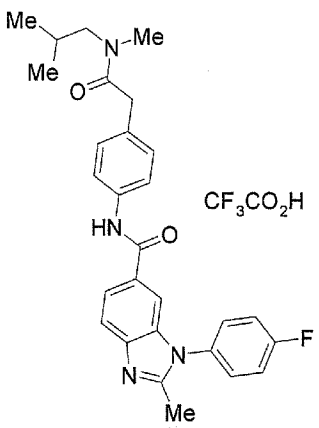
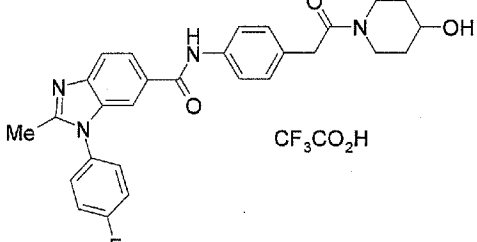
[0780] [表1-5]

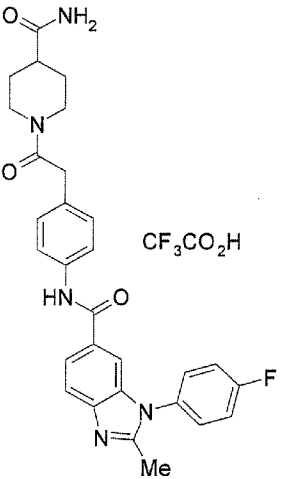
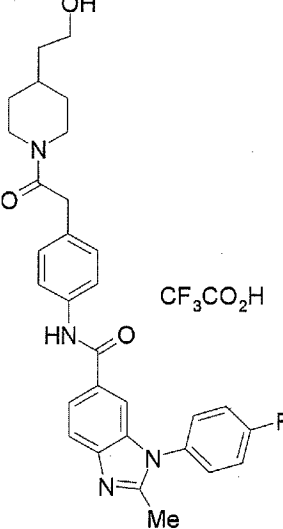
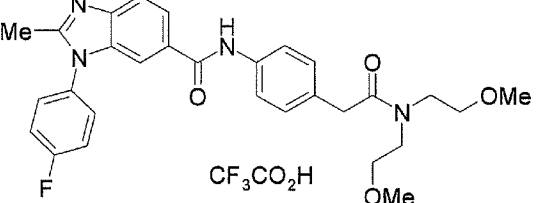
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
100		20.6	100	473
101		11.9	100	443
102		15.9	100	485
103		16.8	100	459

[0781] [表1-6]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
104		18.0	90	515
105		13.1	100	475
106		18.3	100	479
107		17.8	100	486

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
108	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	18.3	97	501
109	 <p>2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	14.4	100	474
110	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	10.7	100	460
111	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	19.2	100	475
112	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	11.5	87	447

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
113		10.6	100	459
114		14.7	100	445
115		15.2	100	473
116		14.0	96	487

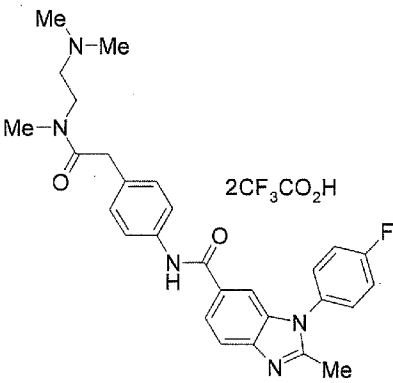
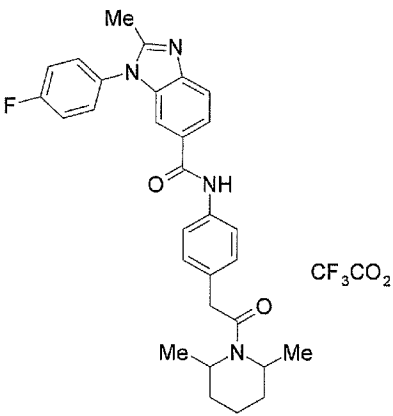
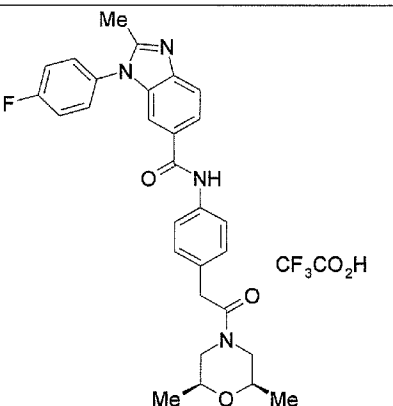
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
1 1 7		10.4	100	514
1 1 8		16.3	95	515
1 1 9		12.3	100	519

[0785] [表1-10]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
120		18.1	100	515
121		12.0	100	487
122		15.2	96	487

[0786] [表1-11]

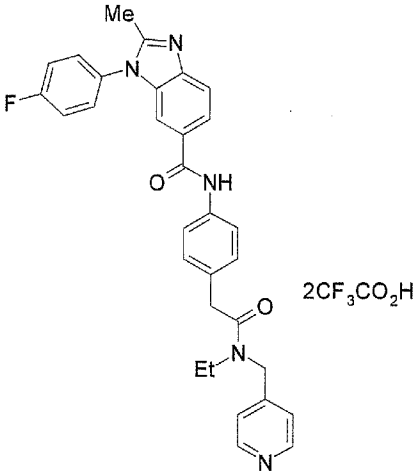
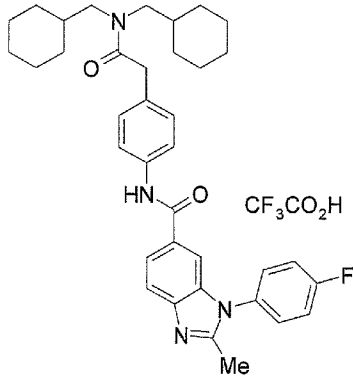
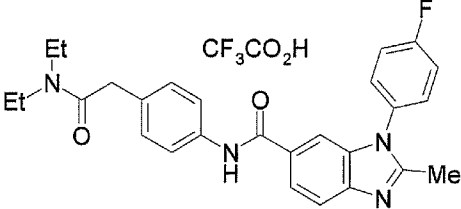
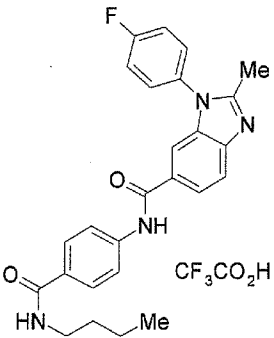


実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
1 2 3		19.9	100	488
1 2 4		13.9	97	499
1 2 5		21.0	99	501

[0787] [表1-12]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
126		17.1	100	485
127		16.9	97	475
128		16.4	96	521

[0788] [表1-13]

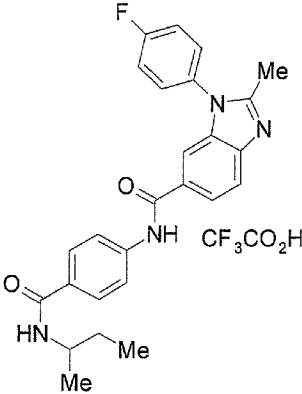
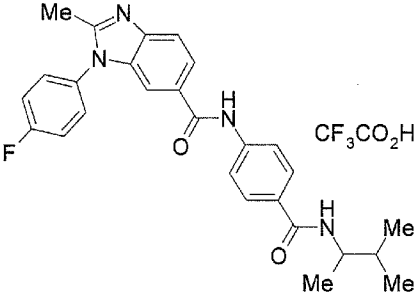
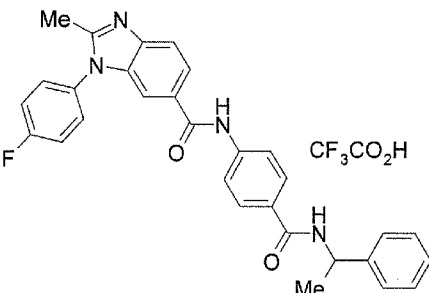
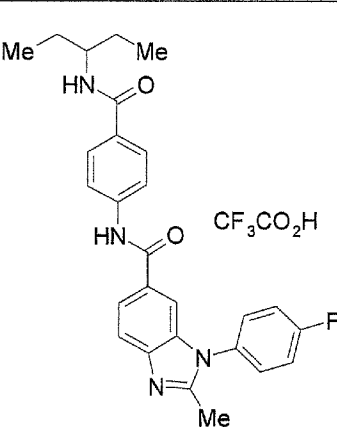
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
129		20.9	100	522
130		19.2	94	595
131		13.2	100	459
132		17.8	91	445

[0789] [表1-14]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
133	<p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	18.9	98	447
134	<p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	12.9	100	433
135	<p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	16.4	100	445
136	<p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	21.6	89	485
137	<p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	19.6	100	479

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
138		17.8	100	509
139		19.4	100	513
140		14.1	100	471
141		15.4	100	431

[0791] [表1-16]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
1 4 2		19.4	100	445
1 4 3		17.6	100	459
1 4 4		16.0	92	493
1 4 5		25.4	100	459

[0792] [表1-17]

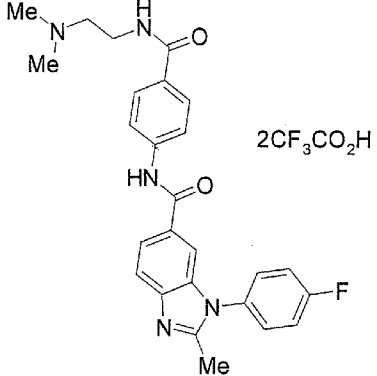
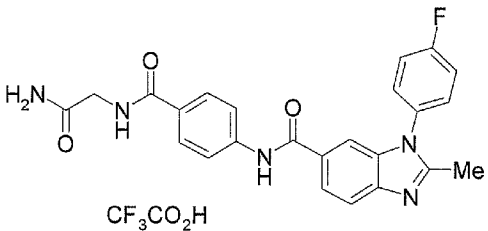
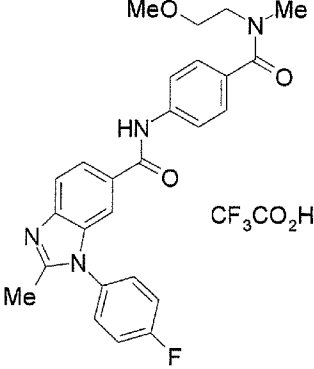
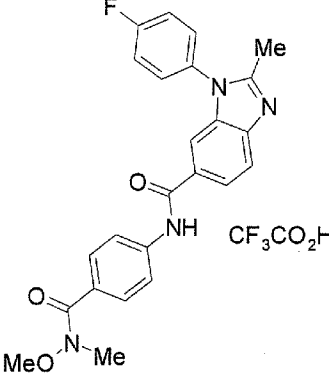
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
146		13.2	97	429
147		18.3	100	471
148		11.4	91	445
149		14.8	96	501

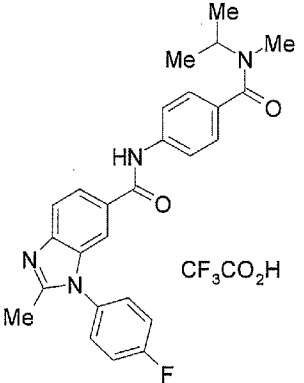
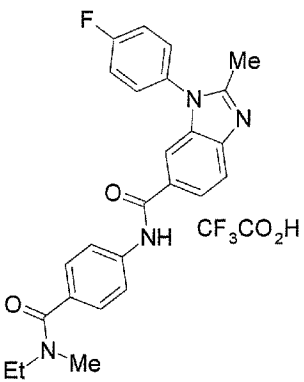
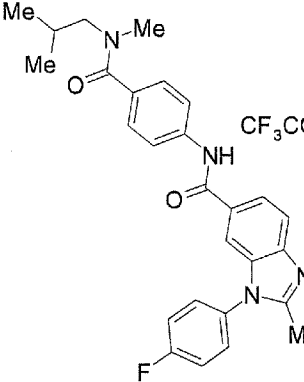
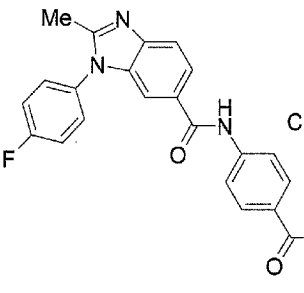
[0793] [表1-18]

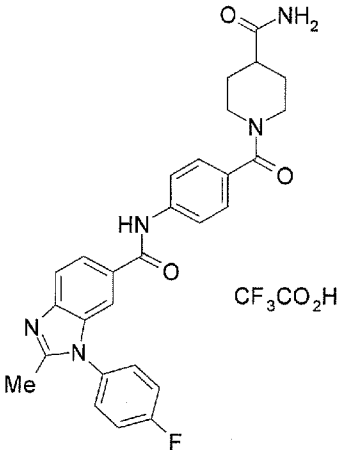
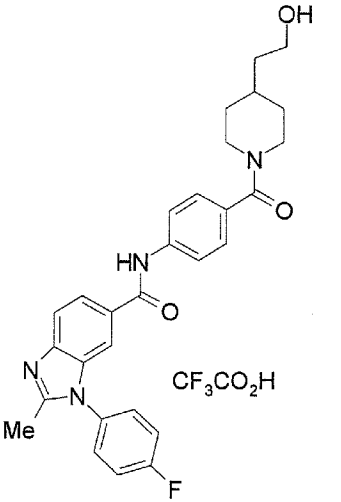
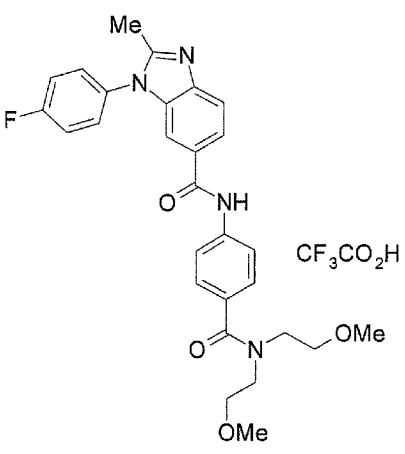
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
150		16.5	100	461
151		15.8	100	465
152		14.3	100	472
153		14.1	98	487

[0794] [表1-19]

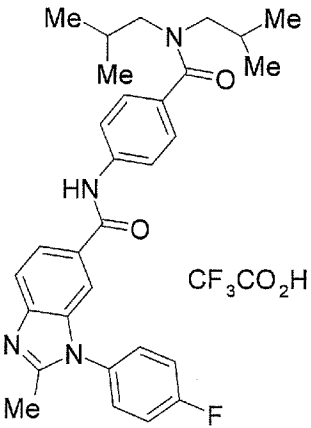
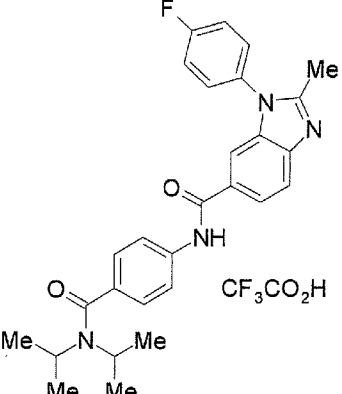
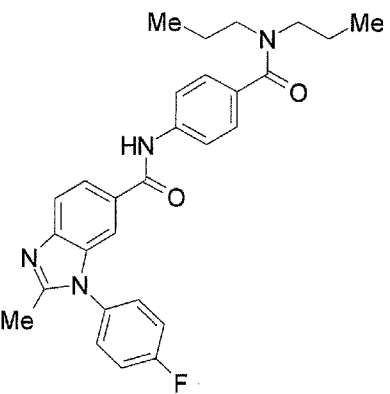


実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
154	 <p>2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	20.1	100	460
155	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	9.4	100	446
156	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	17.3	100	461
157	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	18.5	92	433

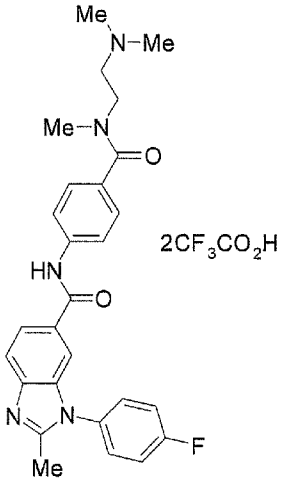
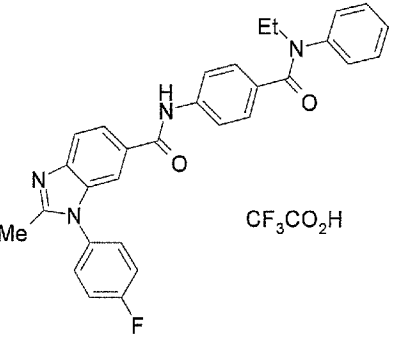
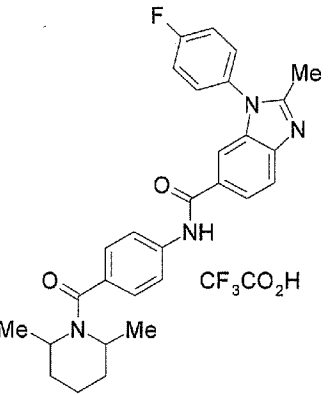
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
158		19.8	100	445
159		17.5	100	431
160		20.9	100	459
161		14.0	100	473

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
162		15.5	100	500
163		16.2	97	501
164		17.5	100	505

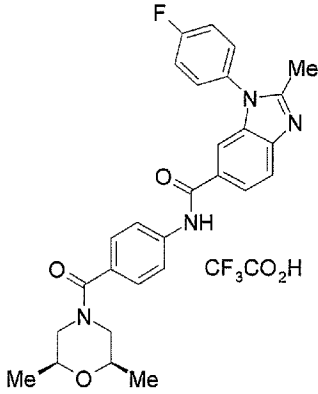
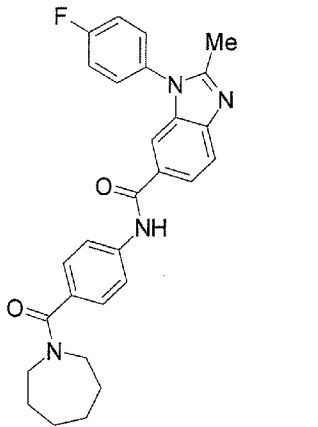
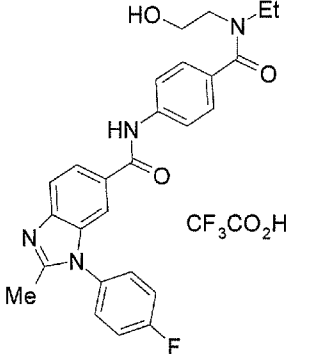
[0797] [表1-22]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
165		17.5	100	501
166		7.5	100	473
167		20.1	97	473

[0798] [表1-23]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
168		16.3	100	474
169		10.3	95	493
170		1.7	97	485

[0799] [表1-24]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
171		20.0	100	487
172		20.6	100	471
173		14.3	100	461

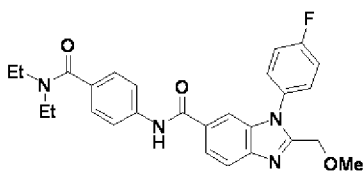
[0800] [表1-25]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
174		16.1	96	507
175		22.9	100	508
176		17.8	95	581
177		16.7	100	445

[0801] 実施例178

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メキシメチル)-  
1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0802] [化197]



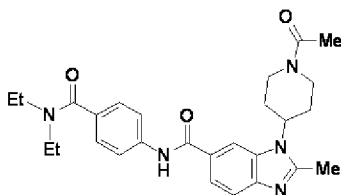
[0803] 実施例58と同様にして、参考例47の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) およびメキシアセチルクロリド (97  $\mu$ L, 1.07 mmol) から、題記化合物 (241 mg, 72%) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.00–1.18 (6H, m), 3.16–3.51 (4H, m), 3.23 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (2H, dd,  $J = 8.9, 5.0$  Hz), 7.76–7.91 (4H, m), 7.91–8.02 (1H, m), 10.37 (1H, s).

[0804] 実施例179

1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-  
1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0805] [化198]



[0806] 実施例83の化合物 (150 mg, 0.35 mmol) および無水酢酸 (0.50 mL, 5.3 mmol) のピリジン (1.0 mL) 溶液を3時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をエタノール-ヘキサンで再結晶することで題記化合物 (110 mg, 67%) を薄赤色結晶として得た。

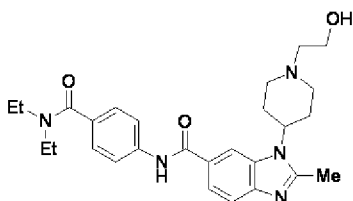
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.02–1.21 (6H, m), 1.86–2.03 (2H, m), 2.06–2.15 (3H, m), 2.15–2.47 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.70–2.85 (1H, m), 3.20–3.54 (5H, m), 3.94–4.14 (1H, m), 4.55–4.80 (2H, m), 7.26–7.40 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74–7.93 (3H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 10.36 (1H, s).

[0807] 実施例180



N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0808] [化199]



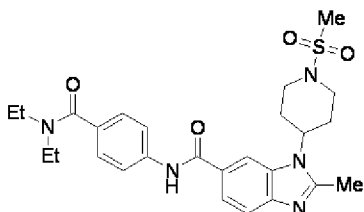
[0809] 実施例83の化合物 (160 mg, 0.37 mmol)、2-ブロモエタノール (0.044 mL, 0.62 mmol) および炭酸カリウム (307 mg, 2.2 mmol) のアセトニトリル (12 mL) 溶液を室温で1.5時間攪拌後、60°Cで16時間攪拌した。反応混合物に2-ブロモエタノール (0.044 mL, 0.62 mmol) を加え、60°Cで4時間攪拌した後、さらに2-ブロモエタノール (0.044 mL, 0.62 mmol) を加え、60°Cで2.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル=1/99~5/95) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (72 mg, 41%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.02-1.25 (6H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.18-2.33 (2H, m), 2.37-2.55 (3H, m), 2.63 (3H, s), 3.03-3.14 (2H, m), 3.18-3.48 (5H, m), 3.57 (2H, q,  $J = 6.2$  Hz), 4.27-4.41 (1H, m), 4.45 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.27-7.42 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74-7.94 (3H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 10.38 (1H, s).

[0810] 実施例181

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0811] [化200]



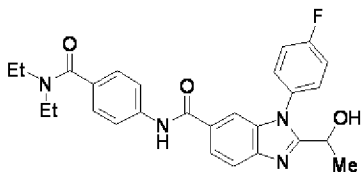
[0812] 実施例83の化合物 (140 mg, 0.32 mmol)およびトリエチルアミン (0.13 mL, 0.96 mmol) のTHF (4.0 mL) 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.025 mL, 0.32 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。さらにメタンスルホニルクロリド (0.025 mL, 0.32 mmol) を反応混合物に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル=1/99~10/90) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (11 mg, 7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.02-1.18 (6H, m), 1.94-2.27 (2H, m), 2.40-2.57 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.94-3.12 (5H, m), 3.16-3.51 (4H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.49-4.68 (1H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.76-7.91 (3H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 10.40 (1H, s).

[0813] 実施例182

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0814] [化201]



[0815] 実施例58と同様にして、参考例47の化合物 (600 mg, 1.40 mmol)および(S)-(-)-2-アセトキシプロピオニルクロリド (213  $\mu\text{L}$ , 1.68 mmol)から、題記化合物 (501 mg, 75%) を淡黄色結晶として得た。

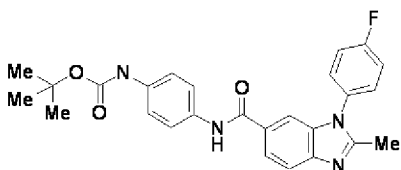
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.06-1.17 (6H, m), 1.54 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.33 (4H, m), 4.80 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 5.54 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (2H, dd,  $J = 8.8, 5.0$  Hz), 7.73-7.89 (4H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 10.35 (1H, s).

[0816] 実施例183

[4-({1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル}カルボニル]

## アミノフェニル]カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[0817] [化202]



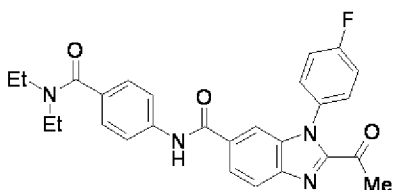
[0818] 実施例11と同様にして、参考例29の化合物 (4.80 g, 17.6 mmol) および4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アニリン (3.50 g, 16.8 mmol)から、題記化合物(5.60 g, 72%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.39 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.47-7.63 (4H, m), 7.65-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz), 9.28 (1H, s), 10.08 (1H, s).

[0819] 実施例184

2-アセチル-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0820] [化203]



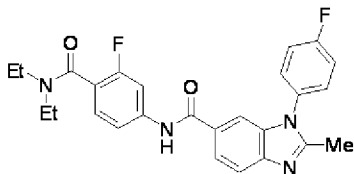
[0821] 実施例182の化合物 (300 mg, 0.63 mmol) のジメチルスルホキシド(10 mL)溶液に、トリエチルアミン (1 mL) および三酸化硫黄ピリジン錯体 (401 mg, 2.53 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 30/70~100/0)で精製した後、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、題記化合物 (186 mg, 63%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.10 (6H, br s), 2.75 (3H, s), 3.18-3.44 (4H, m), 7.34 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.74-7.82 (3H, m), 7.99-8.12 (2H, m), 10.47 (1H, s).

## [0822] 実施例185

N-[4-(ジエチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0823] [化204]



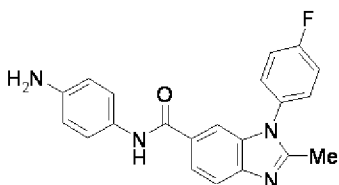
[0824] 実施例11と同様にして、参考例29の化合物 (282 mg, 1.05 mmol) および参考例75の化合物 (200 mg, 0.95 mmol)から、題記化合物(240 mg, 55%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.01 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.14 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.47 (3H, s), 3.16 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 3.39-3.49 (2H, m), 7.31 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 7.48-7.62 (3H, m), 7.66-7.83 (5H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 10.47 (1H, s).

## [0825] 実施例186

N-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0826] [化205]



[0827] 実施例183の化合物 (5.4 g, 11.7 mmol) にトリフルオロ酢酸 (30 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、題記化合物 (3.6 g, 85%) を無色結晶として得た。

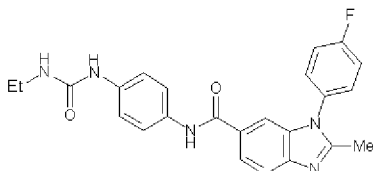
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.52 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.64-7.75 (4H, m), 7.86 (1H, dd,

J = 8.3, 1.7 Hz), 9.81 (1H, s).

[0828] 実施例187

N-(4-[[[(エチルアミノ)カルボニル]アミノ]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0829] [化206]



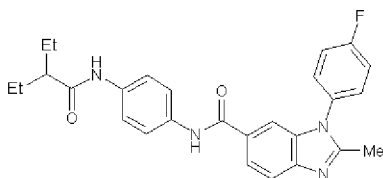
[0830] 実施例186の化合物 (180 mg, 0.5 mmol)、イソシアン酸エチル (0.059 mL, 0.75 mmol) およびTHF (6 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。さらにイソシアン酸エチル (0.531 mL, 6.75 mmol) を加え、18時間攪拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル = 0/100~15/85) で精製した後、メタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物 (190 mg, 88%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 3.03-3.16 (2H, m), 6.04 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.47-7.60 (4H, m), 7.65-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.33 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0831] 実施例188

N-{4-[[[2-エチルブタノイル]アミノ]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0832] [化207]



[0833] 実施例186の化合物 (180 mg, 0.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.139 mL, 1.0 mmol) のTHF (6 mL) 溶液に、氷冷下、塩化2-エチルブタノイル (0.103 mL, 0.75 mmol) を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した

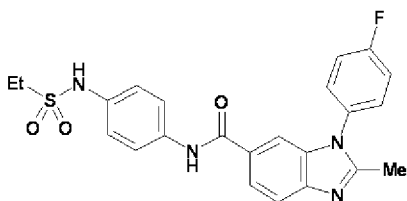
。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；メタノール/酢酸エチル = 0/100～15/85）で精製した後、メタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物（197 mg, 86%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.85 (6H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.35-1.64 (4H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 2.46 (3H, s), 7.47-7.79 (10H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz), 9.81 (1H, s), 10.13 (1H, s).

[0834] 実施例189

N-[4-[(エチルスルホニル)アミノ]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0835] [化208]



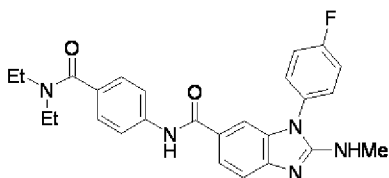
[0836] 実施例186の化合物（180 mg, 0.5 mmol）およびトリエチルアミン（0.139 mL, 1.0 mmol）のTHF（10 mL）溶液に、氷冷下、塩化エタンスルホニル（0.071 mL, 0.75 mmol）を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；メタノール/酢酸エチル = 0/100～10/90）で精製した後、メタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物（133 mg, 59%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.19 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.46 (3H, s), 3.04 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 7.14-7.21 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.63-7.76 (6H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.17 (1H, s).

[0837] 実施例190

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0838] [化209]



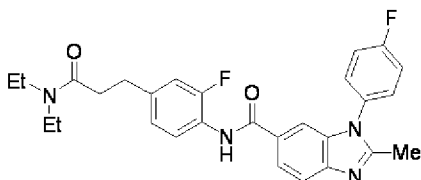
[0839] 参考例76の化合物 (0.49 g, 1.1 mmol) およびオキシ塩化リン(5.0 g)の混合物を5時間加熱環流した。反応混合物を氷冷水中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル/ヘキサン = 30/70~100/0)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄した。得られた固体および2Mメチルアミン-THF溶液(3 mL)の混合物を室温で1週間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水で希釈後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル/ヘキサン = 30/70~100/0)で精製した後、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、題記化合物 (78 mg, 30%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.05-1.16 (6H, m), 2.91 (3H, d,  $J = 4.7$  Hz), 3.22-3.42 (4H, m), 6.59 (1H, q,  $J = 4.2$  Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.71-7.83 (3H, m), 10.14 (1H, s).

[0840] 実施例191

N-{4-[3-(ジエチルアミノ)-3-オキソプロピル]-2-フルオロフェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0841] [化210]



[0842] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (300 mg, 0.71 mmol) および参考例77の化合物 (150 mg, 0.71 mmol)から、3-[3-フルオロ-4-([1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]カルボニル)アミノ]フェニル]プロピオン酸エチルを得た。この化合物およびジエチルアミン(55  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol)から、実施例38と同

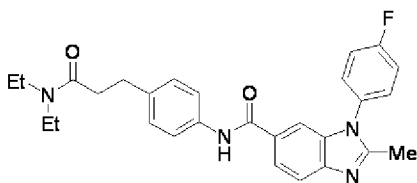
様にして、題記化合物(177 mg, 51%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.00 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.05 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.46 (3H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 3.20-3.31 (4H, m), 7.06 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 11.7, 1.5$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 7.63-7.81 (4H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 9.99 (1H, s).

[0843] 実施例192

N-{4-[3-(ジエチルアミノ)-3-オキソプロピル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0844] [化211]



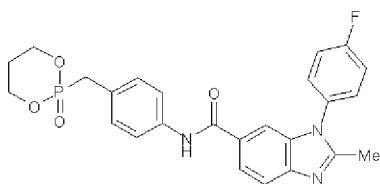
[0845] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (297 mg, 1.1 mmol) および参考例78の化合物 (220 mg, 1.1 mmol)から、題記化合物(87 mg, 18%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.95-1.08 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.52-2.59 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.25 (4H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46-7.58 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.66-7.77 (4H, m), 7.85-7.94 (1H, m), 10.12 (1H, s).

[0846] 実施例193

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0847] [化212]



[0848] 参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol)、4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]アニリン (114 mg, 0.5 mmol)、WSCD (115 mg, 0.6 mmol)、HOBT (8



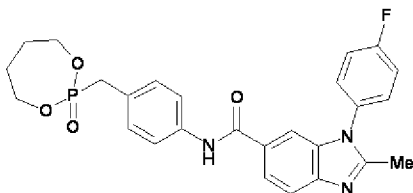
1 mg, 0.6 mmol) およびDMF (5 mL) の混合物を、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル = 1/9) で精製した後、メタノール/酢酸エチルから再結晶して、題記化合物 (143 mg, 60%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.66-1.81 (1H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.34 (2H, d,  $J = 18.5$  Hz), 4.22-4.49 (4H, m), 7.24 (2H, dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz), 7.46-7.57 (2H, m), 7.60-7.77 (6H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 10.17 (1H, s).

[0849] 実施例194

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフェパン-2-イル)メチル]フェニル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0850] [化213]



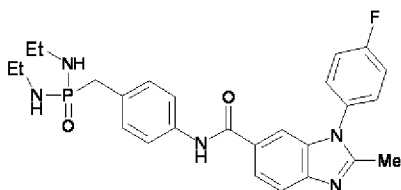
[0851] 実施例193と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフェパン-2-イル)メチル]アニリン (121 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (172 mg, 70%) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.69-1.83 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.23 (2H, d,  $J = 21.5$  Hz), 3.84-4.19 (4H, m), 7.23 (2H, dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz), 7.48-7.58 (2H, m), 7.62-7.78 (6H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 10.17 (1H, s).

[0852] 実施例195

N-(4-[[ビス(エチルアミノ)ホスホリル]メチル]フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0853] [化214]



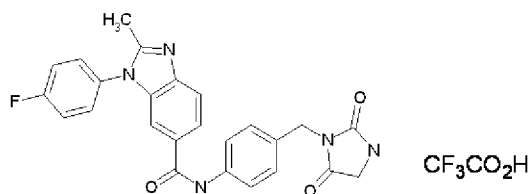
[0854] 参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol)、P-(4-アミノベンジル)-N,N'-ジエチルホスホン酸ジアミド (121 mg, 0.5 mmol)、HATU (285 mg, 0.75 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.138 mL, 1.5 mmol) およびDMF (4 mL) の混合物を50°Cで18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル = 1/9) で精製した後、メタノール/酢酸エチルから再結晶して、題記化合物 (90 mg, 36%) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :0.98 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.46 (3H, s), 2.65-2.80 (4H, m), 2.88 (2H, d, J = 17.9 Hz), 3.77-3.90 (2H, m), 7.20 (2H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.48-7.57 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.76 (4H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 10.12 (1H, s).

[0855] 実施例196

N-{4-[(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

[0856] [化215]



[0857] 参考例29の化合物の0.1M DMF溶液 (500  $\mu$ l)に、3-(4-アミノベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの0.1M DMF溶液 (500  $\mu$ l)を加え、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩の0.15M DMF溶液 (500  $\mu$ l)および N-エチルジイソプロピルアミン (25  $\mu$ l, 150  $\mu$ mol)を加え、50°Cで終夜攪拌した。その後、この混合物を濃縮乾固し、残渣をメタノール(500  $\mu$ l)に溶解

して分取HPLCで精製 (トリフルオロ酢酸系)することにより、題記化合物を得た。

収量:18.1mg

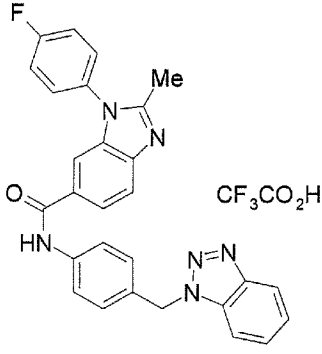
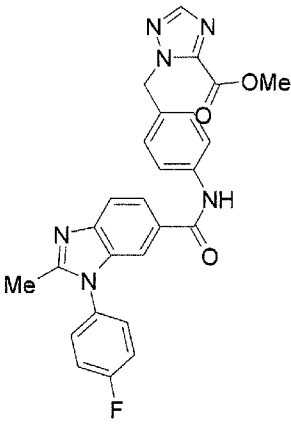
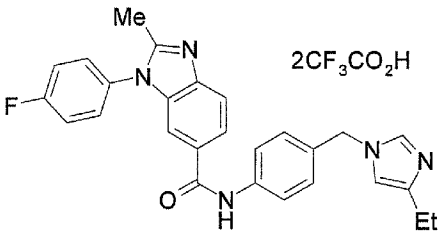
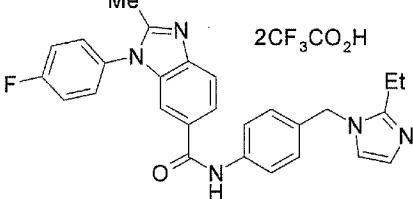
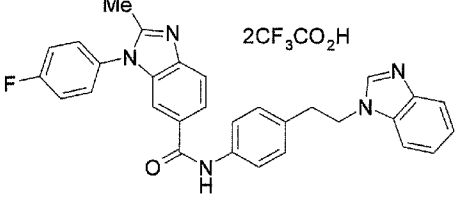
LC-MS分析:純度90%

MS (ESI+) : 458 (M+H)

[0858] 実施例197～実施例274

実施例196と同様の方法により、参考例29の化合物およびそれぞれに対応するアミンから表2-1～2-17に示す化合物を得た。なおフリーアミノ体として単離した化合物については、10mM 炭酸アンモニウムバッファー系での分取精製を行った。

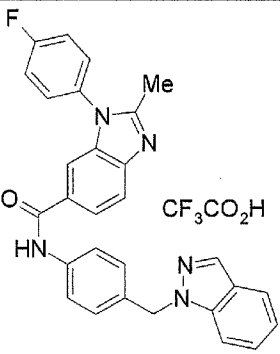
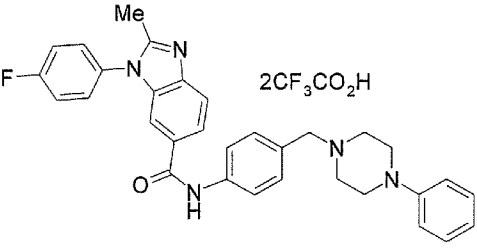
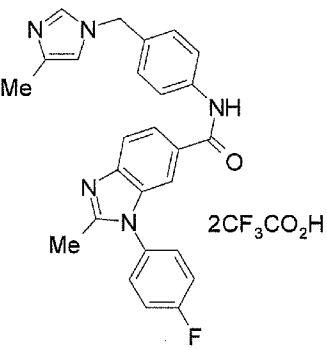
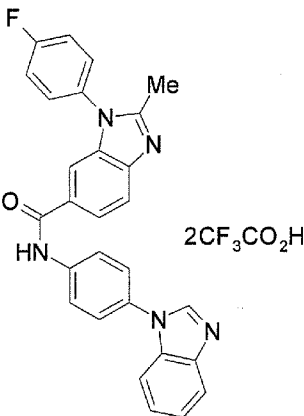
[0859] [表2-1]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
197		14.3	93	477
198		6.7	94	485
199		7.2	88	454
200		4.9	87	454
201		17.8	89	490

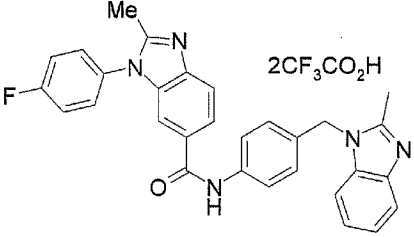
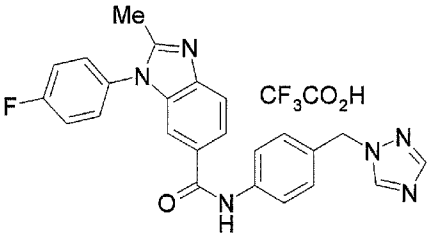
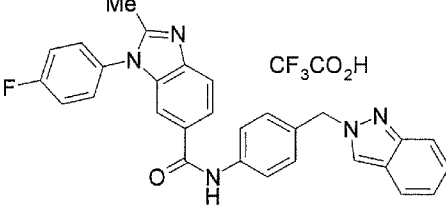
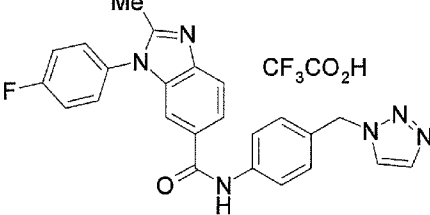
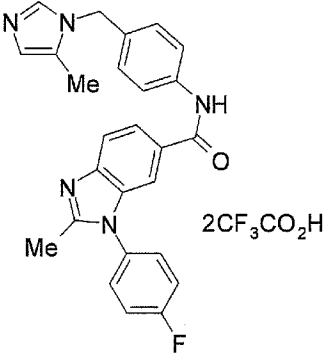
[0860] [表2-2]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
202		21.5	100	440
203		17.5	100	427
204		11.0	83	504
205		9.6	96	428
206		8.0	90	468
207		17.2	100	428

[0861] [表2-3]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
208		19.0	86	476
209		23.1	93	520
210		5.0	98	440
211		14.0	99	462

[0862] [表2-4]

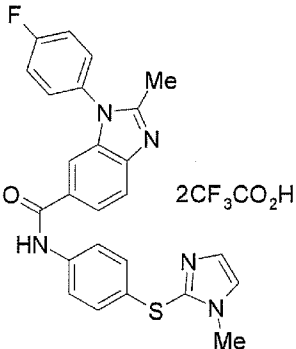
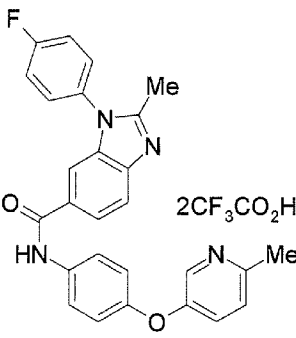
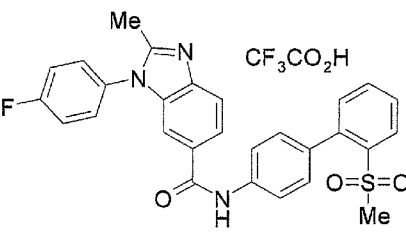
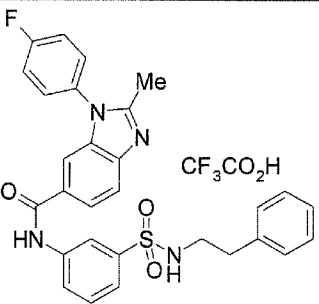
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
212		18.9	86	490
213		8.5	98	427
214		19.5	100	476
215		12.4	99	427
216		5.2	98	440

[0863] [表2-5]

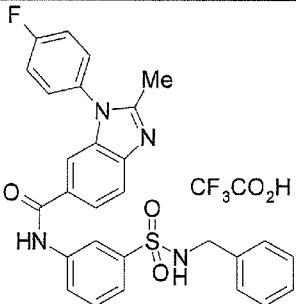
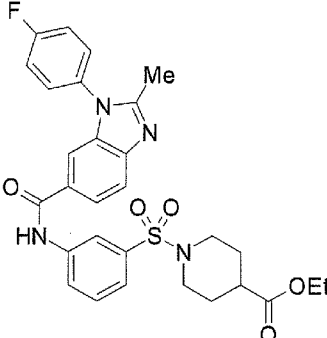
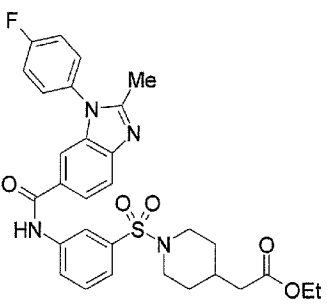
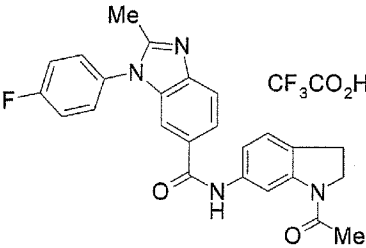
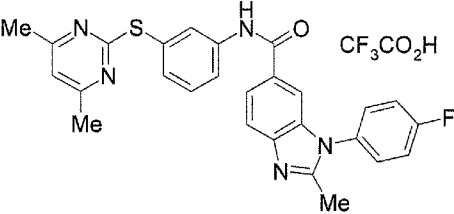
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
217		9.2	98	503
218		3.0	99	417
219		21.0	99	494
220		19.2	100	493
221		16.6	92	428

[0864] [表2-6]

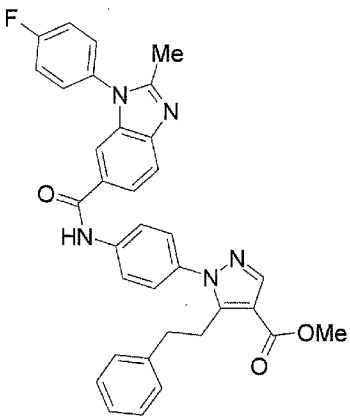
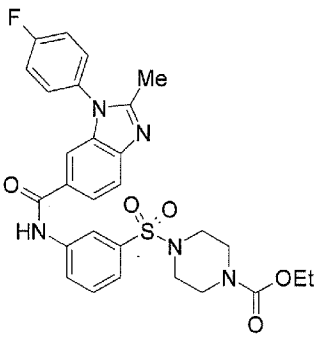
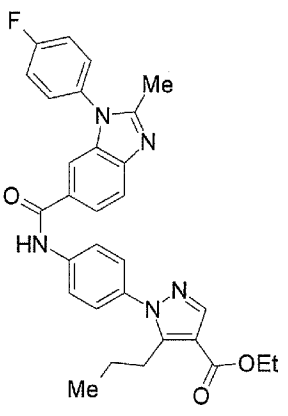
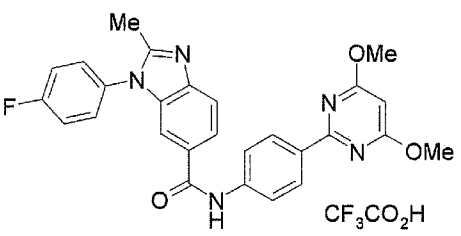


実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
2 2 2		5.1	97	458
2 2 3		16.2	90	453
2 2 4		14.2	93	500
2 2 5		13.5	98	529

[0865] [表2-7]

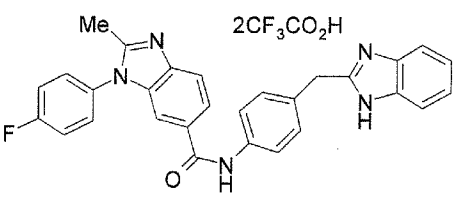
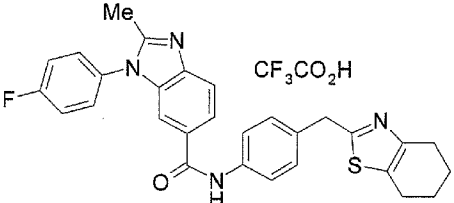
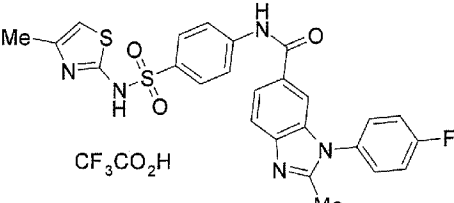
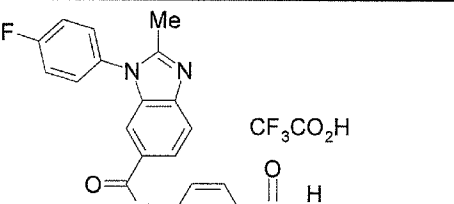
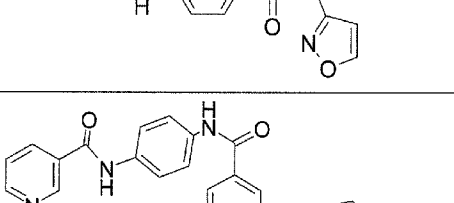
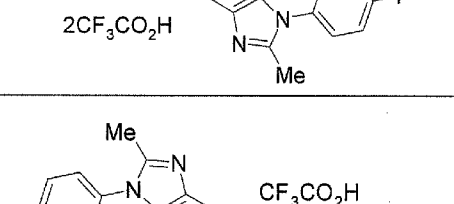
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
2 2 6		12.6	99	515
2 2 7		11.6	97	565
2 2 8		17.3	80	579
2 2 9		19.7	99	429
2 3 0		19.8	96	484

[0866] [表2-8]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
231		13.6	99	574
232		11.0	99	566
233		8.7	98	526
234		14.0	99	484

[0867] [表2-9]

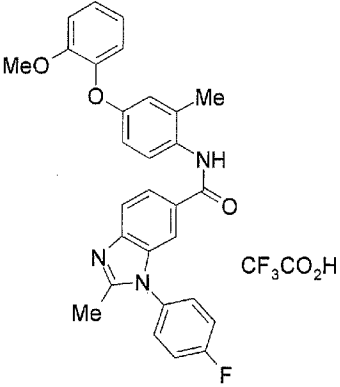
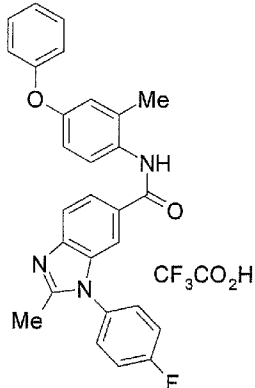
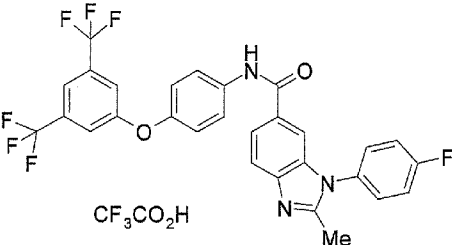
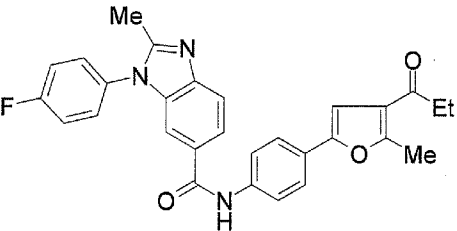
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
235		8.1	99	508
236		25.7	98	547
237		16.0	95	468
238		6.6	95	443
239		14.3	99	525

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
240	 <p>2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	3.1	95	476
241	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	24.8	98	497
242	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	10.5	93	522
243	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	2.2	93	492
244	 <p>2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	6.7	97	466
245	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	15.1	99	403

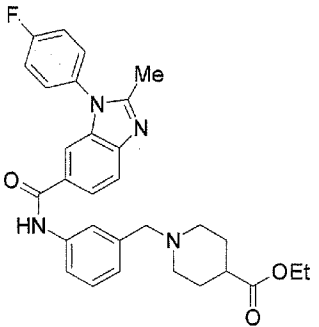
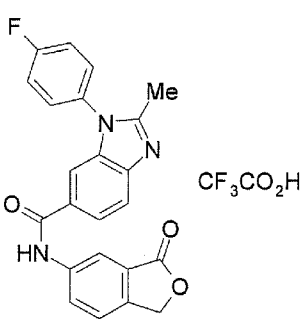
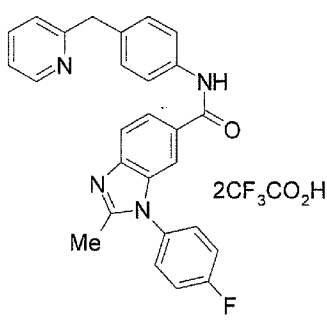
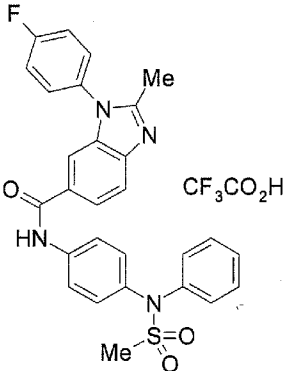
[0869] [表2-11]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
246		14.8	99	481
247		11.7	89	414
248		18.6	99	443
249		4.7	94	470

[0870] [表2-12]

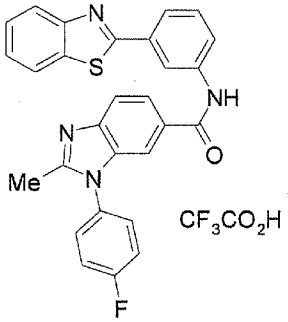
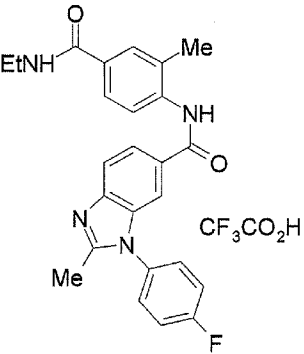
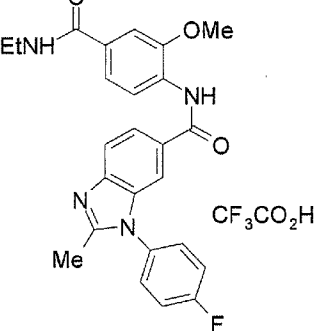
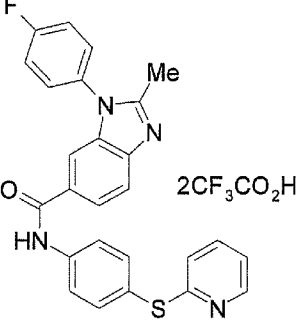
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
250		19.3	99	482
251		16.7	99	452
252		18.7	99	574
253		6.0	97	498

[0871] [表2-13]

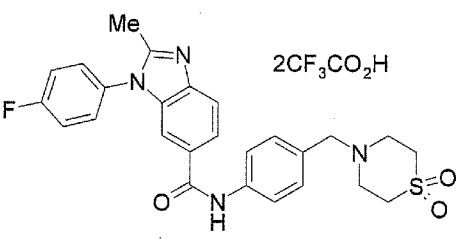
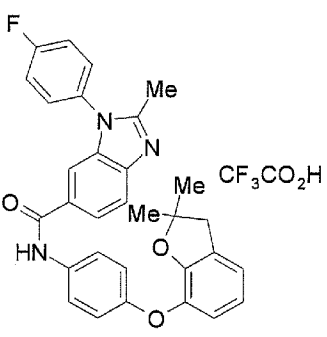
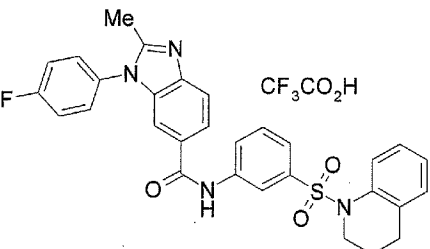
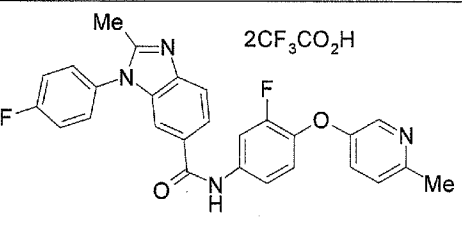
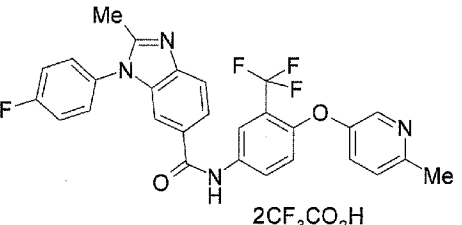
実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
254		8.0	91	515
255		13.8	99	402
256		9.1	99	437
257		18.4	100	515

[0872] [表2-14]



実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
258		16.9	98	469
259		3.3	80	431
260		8.8	97	447
261		9.0	99	455

[0873] [表2-15]

実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
262		7.5	97	493
263		21.9	99	508
264		18.2	80	541
265		17.2	99	471
266		22.4	96	521

[0874] [表2-16]

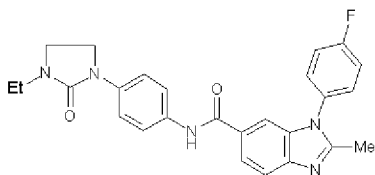


実施例 番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
271		11.3	99	413
272		11.9	96	443
273		11.9	80	427
274		13.2	99	439

## [0876] 実施例275

N-[4-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0877] [化216]



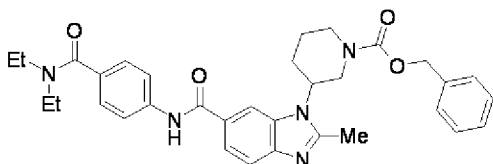
[0878] 実施例195と同様の方法により、参考例29の化合物 (270 mg, 1.0 mmol) および1-(4-アミノフェニル)-3-エチルイミダゾリジン-2-オン(310 mg, 1.51 mmol) から題記化合物 (265 mg, 58%) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.52 (3H, s), 3.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.42-3.55 (2H, m,  $J = 9.4, 6.7$  Hz), 3.81 (2H, dd,  $J = 9.4, 6.7$  Hz), 7.23-7.42 (4H, m), 7.47-7.62 (4H, m), 7.67-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, s).

[0879] 実施例276

3-(6-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルの製造

[0880] [化217]



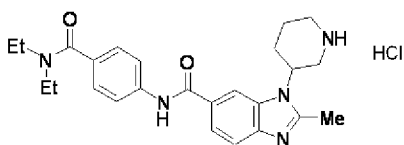
[0881] 参考例79の化合物 (2.4 g, 4.4 mmol) の酢酸(30 mL)溶液に鉄粉 (4.0 g, 70.4 mmol)を加え、120°Cで5時間攪拌した。不溶物をろ過により除去した後、無水酢酸(414  $\mu$  L, 4.4 mmol)を加え、さらに120°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 30/100~100/0)で精製した後、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶した。得られた結晶(1.68 g, 3.1 mmol)およびジエチルアミン(418  $\mu$  L, 4.0 mmol)から、実施例38と同様にして、題記化合物(1.30 g, 52%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, t,  $J = 6.0$  Hz), 1.63–1.79 (1H, m), 1.83–1.94 (1H, m), 2.00–2.12 (1H, m), 2.61 (3H, br s.), 3.06 (1H, br s.), 3.27 – 3.43 (5H, m), 3.56–3.77 (1H, m), 4.05–4.22 (2H, m), 4.47 (1H, br s.), 5.12 (2H, s), 7.27–7.44 (7H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 10.36 (1H, s).

## [0882] 実施例277

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド 塩酸塩の製造

## [0883] [化218]



[0884] 実施例277の化合物 (1.2 g, 2.1 mmol) のエタノール(40 mL)–THF (20 mL) 混合溶液に10%パラジウム/炭素 (120 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、さらに10%パラジウム/炭素 (120 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過により除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄することでN-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド(805 mg, 88%)を褐色粉末として得た。

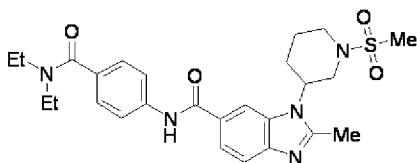
N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド(150 mg, 0.346 mmol)のエタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (86  $\mu\text{L}$ , 0.346 mmol)および酢酸エチルを加えることで生じた粉末をろ取して、題記化合物 (90 mg, 55%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, br s), 1.88–2.14 (3H, m), 2.58–2.72 (4H, m), 3.34 (7H, br s), 3.86 (1H, t,  $J = 11.8$  Hz), 4.88 (1H, t,  $J = 12.2$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.53 (1H, s), 9.30 (2H, br s), 10.69 (1H, s).

## [0885] 実施例278

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0886] [化219]



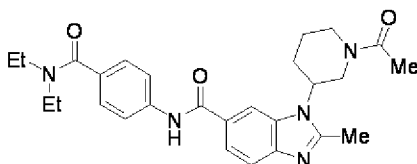
[0887] 実施例277で得られたN-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド (327 mg, 0.75 mmol) のアセトニトリル (20 mL)溶液に、トリエチルアミン (136  $\mu$ L, 0.98 mmol)および塩化メタンスルホニル (75  $\mu$ L, 0.98 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル)で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物 (27 mg, 7%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, t, J = 5.8 Hz), 1.92-2.10 (2H, m), 2.39 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.91-2.99 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.24-3.41 (4 H, m), 3.53 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.62-3.80 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 10.39 (1H, s).

[0888] 実施例279

1-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0889] [化220]



[0890] 実施例277で得られたN-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-2-メチル-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド (327 mg, 0.75 mmol) のアセ

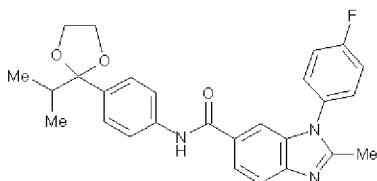
トニトリル (20 mL)溶液に、トリエチルアミン (136  $\mu$ L, 0.98 mmol)および塩化アセチル (69  $\mu$ L, 0.98 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル)で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物 (148 mg, 41%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.08 (3H, d,  $J = 11.3$  Hz), 2.42 (1H, m,  $J = 2.4$  Hz), 2.64 (3H, d,  $J = 15.3$  Hz), 2.70–2.79 (1H, m), 3.22–3.46 (8H, m), 3.91 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.34 (1H, br s), 4.51 (1H, m,  $J = 7.3$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.75–7.82 (1H, m), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 10.36 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz).

[0891] 実施例280

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-イソプロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0892] [化221]



[0893] 実施例193と同様の方法により、参考例29の化合物 (427 mg, 1.58 mmol) および参考例56の化合物 (328 mg, 1.58 mmol) から、題記化合物 (383 mg, 53%) を淡桃色結晶として得た。

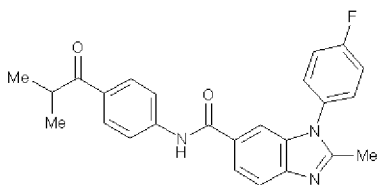
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.07–2.21 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.69–3.82 (2H, m), 3.92–4.06 (2H, m), 7.28–7.46 (6H, m), 7.56–7.64 (2H, m), 7.68–7.75 (2H, m), 7.77–7.83 (1H, m), 7.88 (1H, s).

[0894] 実施例281

1-(4-フルオロフェニル)-N-(4-イソブチリルフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0895] [化222]





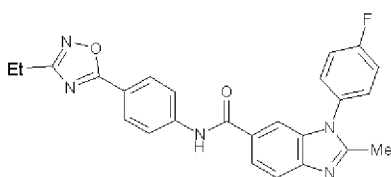
[0896] 実施例280の化合物 (440 mg, 0.958 mmol) および酢酸/水 (6 mL/1.5 mL) の混合物を80°Cで8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル =0/100~10/90) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (334 mg, 84%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.55 (3H, s), 3.49-3.65 (1 H, m), 7.29-7.44 (4H, m), 7.69-7.87 (5H, m), 7.94-8.06 (3H, m).

[0897] 実施例282

N-[4-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0898] [化223]



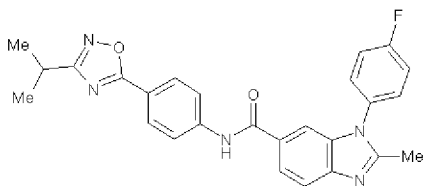
[0899] 実施例195と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および参考例65の化合物 (95 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (76 mg, 34%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.55 (3H, s), 2.84 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 7.28-7.45 (4H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, br s.), 8.10-8.20 (2H, m).

[0900] 実施例283

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0901] [化224]



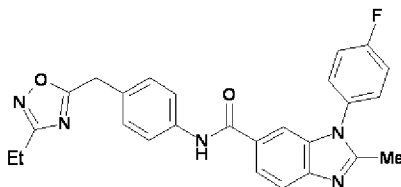
[0902] 実施例195と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および参考例66の化合物 (102 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (77 mg, 34%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.55 (3H, s), 3.08–3.24 (1 H, m), 7.28–7.46 (4H, m), 7.71–7.79 (2H, m), 7.80–7.88 (3H, m), 8.04 (1H, br s.), 8.10–8.18 (2H, m).

[0903] 実施例284

N-{4-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0904] [化225]



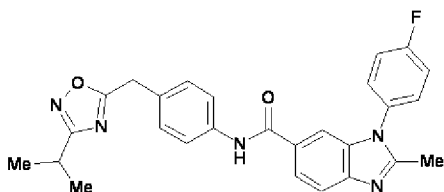
[0905] 実施例193と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および参考例67の化合物 (102 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (177 mg, 78%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.54 (3H, s), 2.75 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 4.19 (2H, s), 7.28–7.43 (6H, m), 7.58–7.66 (2H, m), 7.68–7.75 (2H, m), 7.77–7.83 (1H, m), 7.88 (1H, br s).

[0906] 実施例285

1-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]フェニル}-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0907] [化226]



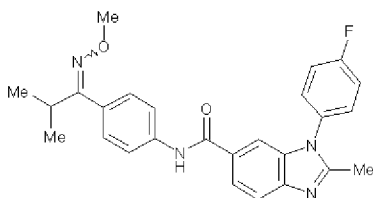
[0908] 実施例193と同様の方法により、参考例29の化合物 (135 mg, 0.5 mmol) および参考例68の化合物 (109 mg, 0.5 mmol) から題記化合物 (168 mg, 72%) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.54 (3H, s), 3.01–3.15 (1 H, m), 4.19 (2H, s), 7.28–7.44 (6H, m), 7.58–7.65 (2H, m), 7.68–7.75 (2H, m), 7.78–7.83 (1H, m), 7.86 (1H, br s).

[0909] 実施例286

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-[(1Z)-N-メキシ-2-メチルプロパンイミドイル]フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0910] [化227]



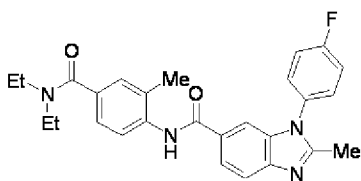
[0911] 実施例281の化合物 (187 mg, 0.45 mmol)、メキシアミン塩酸塩 (113 mg, 1.35 mmol)、酢酸ナトリウム (148 mg, 1.80 mmol) およびエタノール/水/THF (2.5 mL/2.5 mL/2.5 mL) の混合物を90°Cで20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;メタノール/酢酸エチル = 0/100~10/90) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (127 mg, 64%, E/Z=1/1の幾何異性体混合物) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.12 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.54 (3H, s), 2.75–2.89 (0.5H, m), 3.43–3.57 (0.5H, m), 3.81 (1.5H, s), 3.95 (1.5 H, s), 7.23–7.47 (6H, m), 7.59–7.76 (4H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.90 (1H, br s).

[0912] 実施例287

N-[4-(ジエチルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0913] [化228]



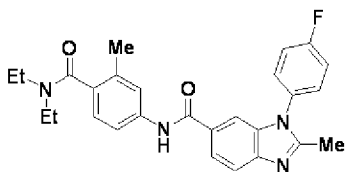
[0914] 実施例11と同様にして、参考例29の化合物 (348 mg, 1.29 mmol) および参考例80の化合物 (242 mg, 1.17 mmol) から、題記化合物(292 mg, 54%)を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, br s), 2.23 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.14-3.49 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.65-7.83 (4H, m), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz), 9.91 (1H, s)

[0915] 実施例288

N-[4-(ジエチルカルバモイル)-3-メチルフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0916] [化229]



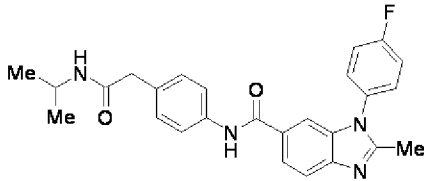
[0917] 実施例11と同様にして、参考例29の化合物 (348 mg, 1.29 mmol) および参考例81の化合物 (242 mg, 1.17 mmol) から、題記化合物(310 mg, 58%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.15 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.17 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.01-3.13 (2H, m), 3.42 (2H, br s), 7.10 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 7.66-7.79 (4H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 10.21 (1H, s).

[0918] 実施例289

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-[2-[(1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエチル]フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0919] [化230]



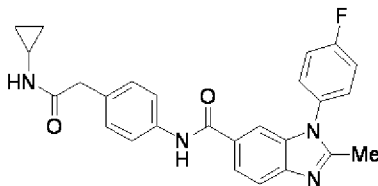
[0920] 実施例1と同様にして、実施例24の化合物 (100 mg, 0.25 mmol) およびイソプロピルアミン(26  $\mu$  L, 0.30 mmol)から、題記化合物(53mg, 48%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.46 (3H, s), 3.32 (2H, s), 3.73-3.86 (1H, m), 7.19 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.66-7.77 (4H, m), 7.85-7.94 (2H, m), 10.15 (1H, s).

[0921] 実施例290

N-{4-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0922] [化231]



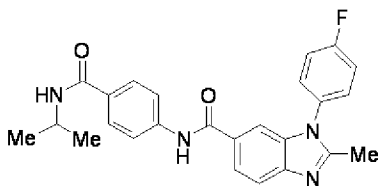
[0923] 実施例1と同様にして、実施例24の化合物 (100 mg, 0.25 mmol) およびシクロプロピルアミン(21  $\mu$  L, 0.30 mmol)から、題記化合物(110mg, 99%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.34-0.46 (2H, m), 0.52-0.67 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.17 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 3.31 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.58-7.79 (6H, m), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.13-8.24 (1H, m), 10.20 (1H, s).

[0924] 実施例291

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[2-[(1-メチルエチル)カルバモイル]フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0925] [化232]

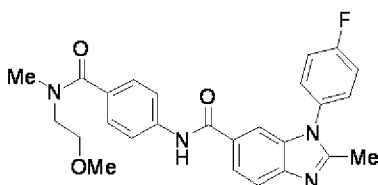


[0926] 実施例1と同様にして、実施例23の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) およびイソプロピルアミン (53  $\mu$  L, 0.61 mmol)から、題記化合物(132mg, 60%)を無色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.16 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.47 (3H, s), 3.98-4.17 (1H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.66-7.80 (4H, m), 7.83 (4H, s), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 10.37 (1H, s).

[0927] 実施例292

1-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0928] [化233]



[0929] 実施例23の化合物 (200 mg, 0.51 mmol)のDMF (20 mL)溶液に(2-メトキシエチル)メチルアミン (55 mg, 0.61 mmol)、WSCD (117 mg, 0.61 mmol)およびHOBt (94 mg, 0.61 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 50/50~100/0)で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物(145mg, 62%)を無色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.24 (3H, br s), 3.49 (4H, br s), 7.37 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 7.66-7.83 (6H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 10.33 (1H, s).

[0930] 実施例293

1-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]フェニル}

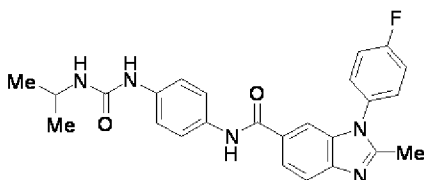


s).

## [0936] 実施例295

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-[[1-(1-メチルエチル)カルバモイル]アミノ]フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0937] [化236]



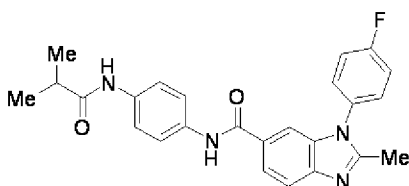
[0938] 実施例189と同様にして、実施例188の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) およびイソシアン酸イソプロピル (54  $\mu$ L, 0.55 mmol)から、題記化合物(29 mg, 12%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.09 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.46 (3H, s), 3.74 (1H, dq,  $J = 13.6, 6.7$  Hz), 5.94 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.47-7.59 (4H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.22 (1H, s), 10.04 (1H, s).

## [0939] 実施例296

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-[(2-メチルプロパノイル)アミノ]フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0940] [化237]



[0941] 実施例186の化合物 (200 mg, 0.55 mmol)およびトリエチルアミン(84  $\mu$ L, 0.61 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、塩化イソブチリル (64  $\mu$ L, 0.61 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物 (100 mg, 42%) を無色結晶として得た。

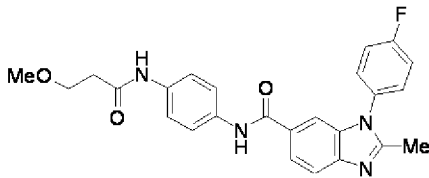


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.10 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.47 (3H, s), 2.53–2.66 (1H, m), 7.43–7.80 (10H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 9.78 (1H, s), 10.13 (1H, s)

[0942] 実施例297

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-[(3-メトキシプロパノイル)アミノ]フェニル]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0943] [化238]



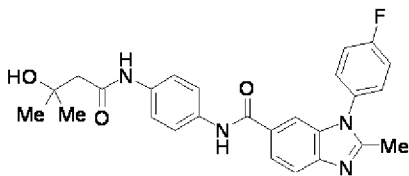
[0944] 実施例1と同様にして、参考例186の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) および3-メトキシプロピオン酸 (67  $\mu\text{L}$ , 0.72 mmol)から、題記化合物(115mg, 47%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 2.51–2.56 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 7.54 (4H, d,  $J = 9.8$  Hz), 7.60–7.77 (6H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.90 (1H, s), 10.13 (1H, s).

[0945] 実施例298

1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)アミノ]フェニル]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0946] [化239]



[0947] 実施例188の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) のDMF (10 mL)溶液に、3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸 (84 mg, 0.72 mmol)および4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド水和物(198 mg, 0.72 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカ

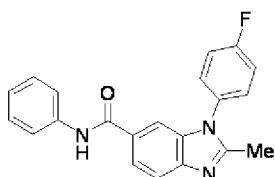
ラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (160 mg, 63%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.22 (6H, s), 2.41 (2H, s), 2.46 (3H, s), 4.74 (1H, s), 7.47-7.58 (4H, m), 7.59-7.77 (6H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 9.79 (1H, s), 10.14 (1H, s).

[0948] 実施例299

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0949] [化240]



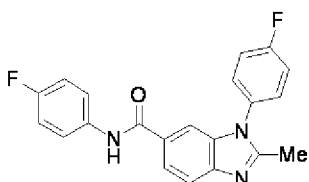
[0950] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (200 mg, 0.74 mmol) およびアニリン (74  $\mu\text{L}$ , 0.81 mmol) から、題記化合物 (140 mg, 55%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.33 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.66-7.77 (6H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 10.19 (1H, s).

[0951] 実施例300

N,1-ビス(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0952] [化241]



[0953] 実施例1と同様にして、参考例29の化合物 (200 mg, 0.74 mmol) および4-フルオロアニリン (77  $\mu\text{L}$ , 0.81 mmol) から、題記化合物 (115 mg, 43%) を無色結晶として得た。

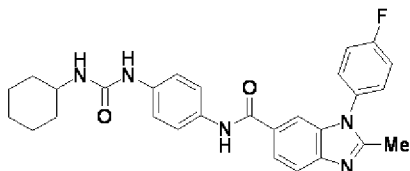
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 7.17 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 7.53 (2H,

t, J = 8.7 Hz), 7.63–7.82 (6H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 10.24 (1H, s).

[0954] 実施例301

N-{4-[(シクロヘキシルカルバモイル)アミノ]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0955] [化242]



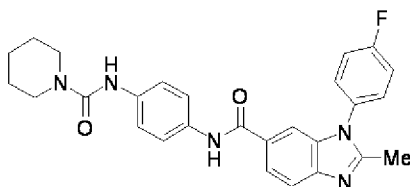
[0956] 実施例189と同様にして、実施例188の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) およびイソシアン酸シクロヘキシル (76  $\mu$ L, 0.61 mmol) から、題記化合物(229 mg, 86%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.04–1.88 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.37–3.52 (1 H, m), 6.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.47–7.60 (4H, m), 7.64–7.77 (4H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.23 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0957] 実施例302

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0958] [化243]



[0959] 実施例188の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) およびピリジン (0.139 mL, 1.0 mmol) のアセトニトリル(10 mL)–THF (5 mL) 混合溶液に、1-ピペリジンカルバモイルクロリド(76  $\mu$ L, 0.61 mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。さらに1-ピペリジンカルバモイルクロリド(76  $\mu$ L, 0.61 mmol)を追加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 50/50~100/0) で精製した後、酢酸エチル/

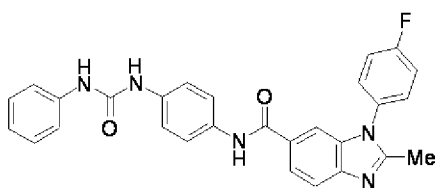
ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (47 mg, 18%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.44-1.62 (6H, m), 2.47 (3H, s), 3.36-3.48 (4H, m), 7.39 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.45-7.60 (4H, m), 7.64-7.79 (4H, m), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz), 8.38 (1H, s), 10.06 (1H, s).

[0960] 実施例303

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-{4-[(フェニルカルバモイル)アミノ]フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0961] [化244]



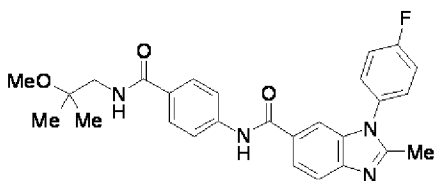
[0962] 実施例189と同様にして、実施例188の化合物 (200 mg, 0.55 mmol) およびイソシアン酸フェニル (66  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol) から、題記化合物 (232 mg, 88%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 6.96 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.27 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.66-7.79 (5H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.62 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 10.11 (1H, s).

[0963] 実施例304

1-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

[0964] [化245]



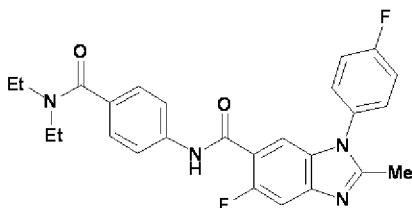
[0965] 実施例1と同様にして、実施例23の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および2-メトキシ-2-メチルプロピルアミン (63 mg, 0.61 mmol) から、題記化合物 (94 mg, 39%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.11 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.32 (2H, s,  $J = 6.2$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.67–7.79 (4H, m), 7.80–7.84 (4H, m), 7.93 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.12 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 10.38 (1H, s).

## [0966] 実施例305

N-[4-(ジエチルカルバモイル)フェニル]-5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0967] [化246]



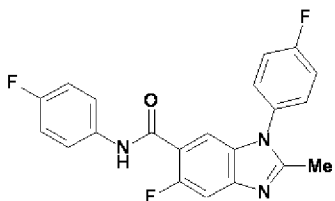
[0968] 参考例71の化合物 (140 mg, 0.49 mmol)、4-アミノ-N,N-ジエチルベンズアミド(113 mg, 1.35 mmol)、HATU (277 mg, 0.73 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン(183 mg, 1.46 mmol) のDMF (5 mL)混合物を室温で20時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 3/1) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (120 mg, 53%) を白色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.09 (6H, br s), 2.47 (3H, s), 3.10–3.50 (4H, br), 7.32 (2H, dd,  $J = 6.9, 1.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.66–7.76 (4H, m), 10.44 (1H, s).

## [0969] 実施例306

5-フルオロ-N,1-ビス(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドの製造

## [0970] [化247]



[0971] 参考例72の化合物 (230 mg, 0.64 mmol) および無水酢酸 (66 mg, 0.64 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を100°Cで1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残渣を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1~3/1) で精製した後、エタノール-水から再結晶して、題記化合物 (45 mg, 18%) を白色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 7.17 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.47-7.73 (7H, m), 10.32 (1H, s).

[0972] 製剤例1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
1カプセル	120mg

(1)、(2)、(3) および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0973] 2. 錠剤

(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	58mg
(3) コーンスターチ	18mg
(4) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
1錠	120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。



の合成DNAを2本鎖DNAとした。得られた2本鎖DNAを制限酵素BglIIおよびKpnIで消化し、得られたDNA断片をpGL3/  $\delta$ -cry promoterのBglII-KpnI部位に挿入し、プラスミドpGL3/  $\delta$ -cry promoter, 8 x Gli binding site、すなわちGliレポータープラスミドを構築した。

[0977] (2) マウスShh-N末フラグメント発現用プラスミドの構築

Shh-N末フラグメント発現用プラスミドの構築の材料として、まずマウスShh cDNAのクローニングを行った。

マウスShh cDNAのクローニングは、マウス胎児11日目cDNA(クローンテック)を鋳型としたNested PCR法により行った。プライマーの配列はGenBank accession No.; NM\_009170記載の塩基配列を参考に作製した

1<sup>st</sup> PCRのためのプライマーセットとしては、

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (配列番号:5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (配列番号:6)、

また、2<sup>nd</sup> PCRのためのプライマーセットとして、

5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (配列番号:7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (配列番号:8)

をそれぞれ用いた。PCR反応はPfu Turbo(ストラタジーン)を用いて添付のプロトコールに従って実施した。得られたPCR産物はpcDNA3.1 (+)(インビトロジェン)でクローニングし、挿入塩基配列を確認した。

以上のようにして得られたマウスShh cDNA配列を鋳型として、マウスShhの1番目から198番目のアミノ酸配列をコードするcDNA配列の3'-末端にストップコドン(TGA)を付加した部分cDNA配列をPCR法によって取得した。プライマーセットとしては、

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (配列番号:9)

5'-TCAGCCGCCGATTTGGCCG-3' (配列番号:10)

を用いた。

PCR反応は、Pfu Turbo(ストラタジーン)を用いて添付のプロトコールに従って実施した。得られたPCR産物はpcDNA3.1 (+)(インビトロジェン)でクローニングし、挿入塩基配列を確認した。



以上のようにして、マウスShh-N末フラグメント発現用プラスミド、pcDNA3.1/mShh-Nの構築を行った。

[0978] (3) 組換え型マウスShh-N末フラグメントの取得

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地(インビトロジェン)を用いて、10 cmディッシュで生育させたHEK293細胞にpcDNA3.1/mShh-NをFuGENE6(ロシュ アプライドサイエンス)を用いて導入した。その後、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で24時間培養し、2% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地(インビトロジェン)に交換した。さらに48時間培養して、フィルターろ過(0.22  $\mu$  M)により組換え型マウスShh-N末フラグメントを含む培養上清を取得した。

[0979] (4) Gli-1発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのNIH-3T3細胞への導入と発現細胞の取得

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM(インビトロジェン)を用いて10 cmディッシュで生育させたNIH-3T3細胞に発現用プラスミドpcDNA3.1と上記(1)で作製したGliレポータープラスミド(pGL3/  $\delta$ -cry promoter, 8 x Gli binding site)を、FuGENE6(ロシュ アプライドサイエンス)を用いて導入した。

24時間培養後、細胞を回収しジェネティシン(ライフテックオリエンタル)を終濃度500  $\mu$  g/mlになるように加えた10% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地で懸濁し、 $10^4$ 細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレートに播種して、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン耐性形質転換株を得た。

得られた形質転換株を96ウェルプレートで培養した後、上記(3)で取得したマウスShh-N末フラグメント添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、NIH-3T3/Gli reporter細胞を選択した。

[0980] (5) 化合物の評価(in vitro)

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM(インビトロジェン)で培養したNIH-3T3/Gli reporter細胞を96ウェルホワイトプレートへ $1 \times 10^4$  cells/wellとなるように播種し、一晚37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養した。培地を除去後、化合物(50  $\mu$  l)とマウスShh-N末フラグメント発現HEK293培養上清(2%ウシ胎児血清を含むD-MEM培地)(50  $\mu$  l)を添加し、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。Bright-Glo(プロ

メガ)を50  $\mu$  l添加して攪拌後、EnVision(パーキンエルマー)によりルシフェラーゼ活性を測定した。化合物を添加していないコントロールのルシフェラーゼ活性を100として阻害率を算出した。結果を以下の表3に示す。さらに化合物濃度と阻害率の値をPRISM3.00(グラフパッド社 ソフトウェア)を用いて解析することにより、化合物のIC<sub>50</sub>値(阻害率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。

実施例1、3、4、6、7、8、9、10、14、15、26、27、33、36、63、66、71、80および81の化合物のIC<sub>50</sub>値は1  $\mu$  M以下であった。

[0981] [表3]

実施例	1 $\mu$ MM における阻害率(%)
2	95
3	100
4	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
14	100
15	100
26	100
27	100
33	95
36	90
63	100
66	100
71	100
80	100
81	100
84	100
188	100
194	100
275	100
295	100
296	99
297	100
305	103

[0982] (6) 化合物の評価 (in vivo)

In vivoにおける試験化合物の阻害活性は、癌細胞より発現されたsonic hedgehogにより活性化されている腫瘍間質組織由来Gli-1遺伝子の発現低下により測定した。

ヒト膵癌臨床腫瘍株PAN-12細胞をヌードマウス(チャールズリバー)皮下に移植して作製したxenograftモデルに対し、試験化合物を100 mg/kgの用量で、0時間と8時間の2回に分けて経口投与した。最初の投与から24時間後に腫瘍を摘出しRNA later

(QIAGEN)に浸漬し、腫瘍を破碎後、RNeasy mini kit (QIAGEN)を用いてtotal RNAを抽出した。このtotal RNAよりMultiScribe Reverse Transcriptase (アプライドバイオシステムズ)を用いて逆転写反応を行い1st strand cDNAを得た。

腫瘍内間質組織由来のマウスGli-1の定量はTaqMan real-time PCR法による定量的PCRでABI7700 (アプライドバイオシステムズ)を用いて定量した。それぞれ定量されたマウスGli-1の値は内在性コントロールであるマウスGAPDHの発現量との比で算出した。マウスGli-1ならびにマウスGAPDHを検出するプライマーおよびプローブセットは、いずれもアプライドバイオシステムから購入した (マウスGli-1; Mm00494645\_m1、マウスGAPDH; 4352339E)。

結果を以下の表4に示す。

[0983] [表4]

実施例	Gli 発現量 (% of control, 100mg/kg)
3	42
7	42
66	14
292	38

#### 産業上の利用可能性

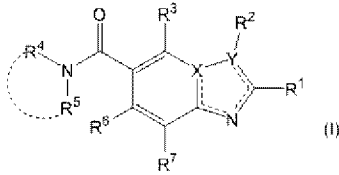
[0984] 本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れたSmo阻害作用を示すので、Smoと関連した疾患(例えば、癌等)の臨床上有用な予防・治療剤を提供することができる。また、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、薬効発現、薬物動態、溶解性、他の医薬品との相互作用、安全性、安定性の点でも優れているので、医薬として有用である。

[0985] 本出願は、日本で出願された特願2008-084574を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

[1] 式

[化1]



〔式中、

XおよびYは、一方が炭素原子であり、他方が窒素原子；

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよい環状基；

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>4</sup>は、置換基を有していてもよい環状基；

R<sup>5</sup>は、水素原子、または、置換基を有していてもよい炭化水素基；あるいは、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい；

R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；

R<sup>7</sup>は、水素原子、炭素原子を介して結合する基、酸素原子を介して結合する基、窒素原子を介して結合する基または硫黄原子を介して結合する基；および

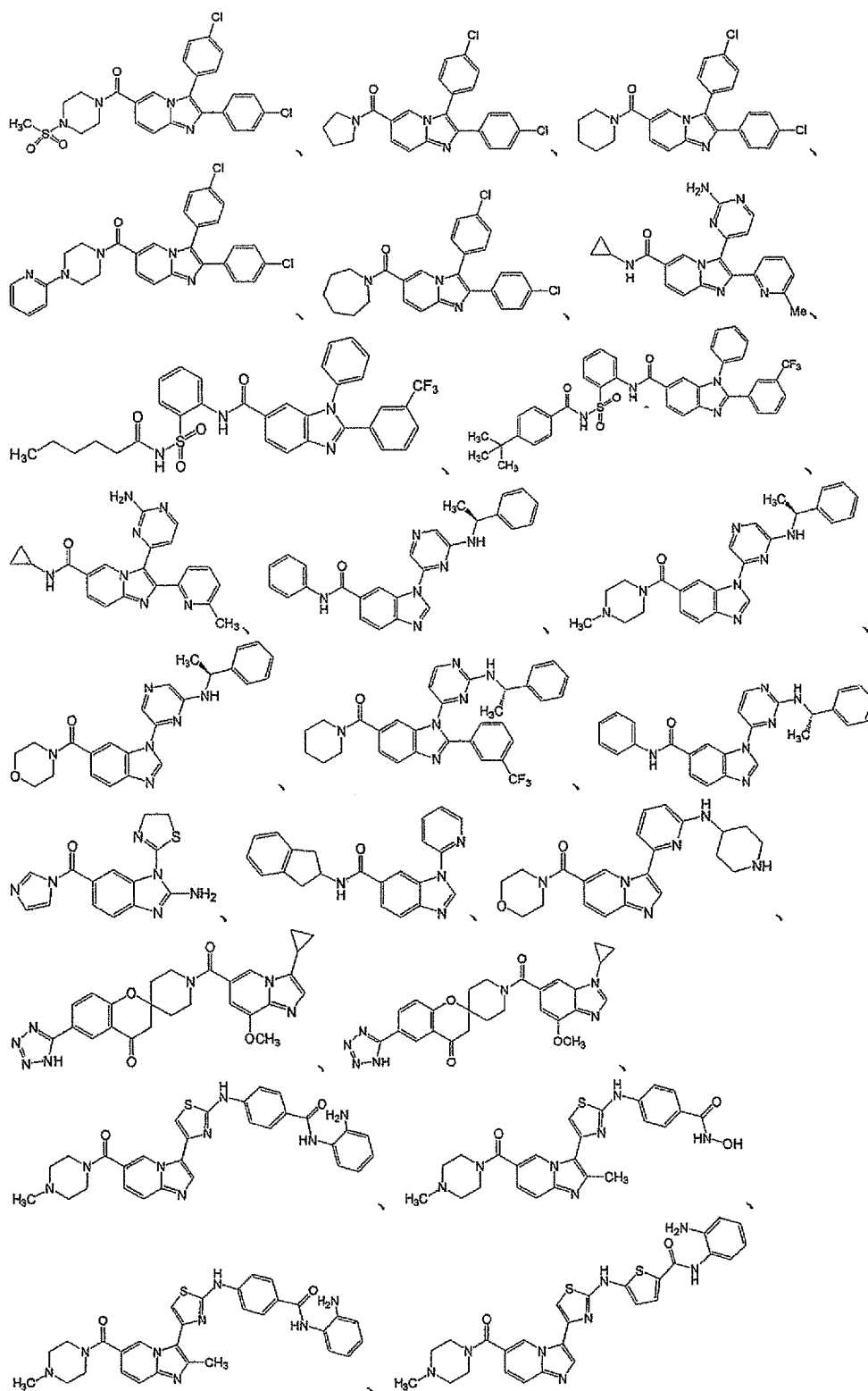
[化2]

-----

は単結合または二重結合；

但し、下記化合物を除く

[化3]



]で表される化合物またはその塩。

- [2] R<sup>1</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、または置換基を有して

もよいC<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルである、請求項1記載の化合物。

[3] R<sup>1</sup>が、C<sub>1-6</sub> アルキルである、請求項2記載の化合物。

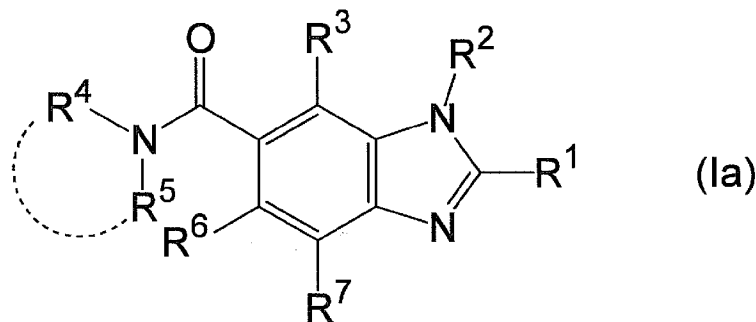
[4] R<sup>2</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基である、請求項1記載の化合物。

[5] R<sup>4</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合したC<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、または置換基を有していてもよい複素環基であり、かつ

R<sup>5</sup>が、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルである、請求項1記載の化合物。

[6] 式(I)が、以下の式(Ia)

[化4]



[式中、各記号は請求項1と同意義を示す]である、請求項1記載の化合物。

[7] R<sup>1</sup>が、C<sub>1-6</sub> アルキルであり;

R<sup>2</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール、または置換基を有していてもよい3ないし6員の非芳香族複素環基であり;

R<sup>3</sup>が、水素原子であり;

R<sup>4</sup>が、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合したC<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、または置換基を有していてもよい複素環基であり;

R<sup>5</sup>が、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルであり;

R<sup>6</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり;かつ

R<sup>7</sup>が、水素原子である、請求項6記載の化合物。

- [8] N-[4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩。
- [9] N-[4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル]-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩。
- [10] N-[4-[(ジエチルカルバモイル)アミノ]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩。
- [11] 1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-[(2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル]フェニル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドまたはその塩。
- [12] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。
- [13] 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。
- [14] Smo阻害剤である、請求項13記載の医薬。
- [15] 癌の予防または治療剤である、請求項13記載の医薬。
- [16] 哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。
- [17] 癌の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/056200

**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)  
C07D235/08, A61K31/4184, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/513, A61K31/5377, A61K31/675, A61P35/00, A61P43/00, C07D235/12, C07D235/18, C07D235/26, C07D235/28, C07D401/04, C07D401/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	WO 2007/086080 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.), 02 August, 2007 (02.08.07), Claim 4 (Family: none)	1, 4, 5, 12, 13/ 2, 3
A	WO 2003/099811 A1 (CYTOPIA PTY LTD.), 04 December, 2003 (04.12.03), Claim 10 & JP 2005-535597 A & US 2005/0004140 A1 & EP 1511742 A1	1, 6-13
A	CHEN James K. et al., Small molecule modulation of Smoothened activity PNAS, 2002, 99(22), pp.14071-14076	14, 15, 17

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" 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 20 May, 2009 (20.05.09)	Date of mailing of the international search report 02 June, 2009 (02.06.09)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/056200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WILLIAMS Juliet A. et al., Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: Effects on basal cell carcinoma-like lesions PNAS, 2003, 100(8), pp.4616-4621	14, 15, 17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/056200

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07D235/08(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i,  
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,  
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61K31/675(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D235/12(2006.01)i, C07D235/18(2006.01)i, C07D235/26(2006.01)i,  
C07D235/28(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,  
C07D403/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,  
C07D495/04(2006.01)i, C07F9/6574(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))

C07D403/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D495/04, C07F9/6574

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/056200

**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.: 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 16 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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. C07D235/08, A61K31/4184, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/513, A61K31/5377, A61K31/675, A61P35/00, A61P43/00, C07D235/12, C07D235/18, C07D235/26, C07D235/28, C07D401/04, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D495/04, C07F9/6574

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

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)

CA/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 請求項の番号
X/ A	WO 2007/086080 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED) 2007.08.02, 請求項4 (ファミリーなし)	1, 4, 5, 12, 13/ 2, 3
A	WO 2003/099811 A1 (CYTOPIA PTY LTD) 2003.12.04, 請求項10 & JP 2005-535597 A & US 2005/0004140 A1 & EP 1511742 A1	1, 6-13
A	CHEN James K. et al., Small molecule modulation of Smoothened activity PNAS, 2002, 99(22), pp. 14071-14076	14, 15, 17

C欄の続きにも文献が列挙されている。

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、一般的な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

の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

20.05.2009

国際調査報告の発送日

02.06.2009

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
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)

植原 克典

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9840

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 請求項の番号
A	WILLIAMS Juliet A. et al., Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: Effects on basal cell carcinoma-like lesions PNAS, 2003, 100(8), pp.4616-4621	14, 15, 17

## 発明の属する分野の分類

C07D235/08(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i,  
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,  
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61K31/675(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D235/12(2006.01)i, C07D235/18(2006.01)i, C07D235/26(2006.01)i,  
C07D235/28(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,  
C07D403/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,  
C07D495/04(2006.01)i, C07F9/6574(2006.01)i

## 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.  請求項 \_\_\_\_\_ 1 6 \_\_\_\_\_ 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、請求項 1 6 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ 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.  請求項 \_\_\_\_\_ 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ろ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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

## 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はあったが、異議申立てはなかった。