

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5918264号
(P5918264)

(45) 発行日 平成28年5月18日 (2016. 5. 18)

(24) 登録日 平成28年4月15日 (2016. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/04 (2006. 01)

C O 7 D 405/04 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

C O 7 F 7/18 (2006. 01)

C O 7 F 7/18

U

請求項の数 26 (全 248 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-546262 (P2013-546262)
 (86) (22) 出願日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)
 (65) 公表番号 特表2014-500322 (P2014-500322A)
 (43) 公表日 平成26年1月9日 (2014. 1. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/065558
 (87) 国際公開番号 W02012/087833
 (87) 国際公開日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)
 審査請求日 平成26年12月16日 (2014. 12. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/426, 312
 (32) 優先日 平成22年12月22日 (2010. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (73) 特許権者 510185745
 アボット プロダクツ ゲゼルシャフト
 ミット ベシュレンクテル ハフツング
 Abbott Products GmbH
 H
 ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス
 -ベックラー-アレー 20
 Hans-Boeckler-Allee
 20, D-30173 Hannov
 er, Germany

最終頁に続く

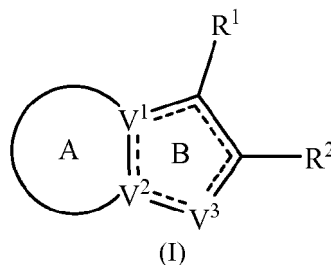
(54) 【発明の名称】 C型肝炎阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) を有する化合物またはこの薬学的に許容される塩

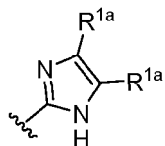
【化 1】



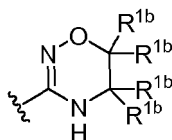
[式中、

R¹ は式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v)

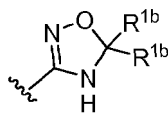
【化 2】



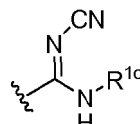
(i)



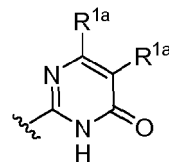
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

であり、

R^{1a} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、

R^{1b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、ここで、場合によって、2つのジェミナルな R^{1b} は一緒になってオキソであり、

R^{1c} は、 $C_1 - C_3$ アルキルであり、

R^2 は、 $L^{2A} - G^{2a}$ であり、

L^{2A} は、結合であり、

G^{2a} は、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、 R^{20} 、 $L^{2B} - R^{21}$ 、 G^{2b} および $L^{2B} - G^{2b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

L^{2B} および L^{2C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンであり、

R^{20} は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_{10}$ ハロアルキニル、ハロゲン、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-O-R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-S-R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-SO_2N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $N(R^{2a})C(O)O(R^{2b})$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、

R^{21} は、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-O-R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-S-R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-SO_2N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $N(R^{2a})C(O)O(R^{2b})$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、

R^{2a} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{2b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_2 - C_{10}$ ハロアルキニル、 $-L^{2C} - R^{2c}$ 、 G^{2b} または $-L^{2C} - G^{2b}$ であり、

R^{2c} は、 $-N(R^{2d})C(O)R^{2d}$ 、 $-C(O)N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-O-R^{2d}$ 、 $-C(O)R^{2d}$ 、 $-OC(O)R^{2d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2d}$ 、 $-N(R^{2d})C(O)N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-S-R^{2d}$ 、 $-S(O)_2R^{2d}$ 、 $-S(O)R^{2d}$ 、 $-SO_2N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-N(R^{2d})S(O)_2R^{2d}$ または $N(R^{2d})C(O)O(R^{2d})$ であり、

10

20

30

40

50

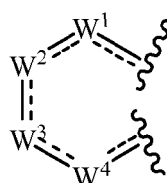
R^{2d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキレン-OH または C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 C_3-C_8 シクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

G^{2b} は、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、 C_6-C_{10} アリール、3 員から 10 員のヘテロシクリルまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2b} は C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O-H、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O- C_1-C_6 アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NH₂、-NH₂、-NO₂、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1-C_6$ アルキルおよび G^{2c} からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

G^{2c} は、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2c} は C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O-H、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O- C_1-C_6 アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NH₂、-NH₂、-NO₂、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキルおよび $-C(O)OC_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

A および B は一緒になって二環式ヘテロアリールであり、ここで、A は式 (vi)

【化 3】



(vi)

であり、

ここで、

V^1 および V^2 はそれぞれ C であり、且つ V^3 が O であるか、または V^1 が C であり、且つ V^2 が N であり、且つ V^3 が N であり、

【化 4】



は、単結合または二重結合であり、

W^1 は N または CR^6 であり、 W^2 は N または CR^5 であり、 W^3 は N または CR^4 であり、 W^4 は N または CR^3 であり、ここで、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 の 0、1 つまたは 2 つは N であり、

R^3 および R^6 は、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲン、 $-OC_1-C_3$ アルキルまたは $-OC_1-C_3$ ハロアルキルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1$

—C₆ アルキル、—O—C₁—C₆ ハロアルキル、シアノ、—NH₂、L^{4A}—OH、1 個もしくは 2 個のアルキルもしくはハロゲンで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリール、5 員複素環または—N(R⁴⁰)(SO₂R^{4a})であり、

R⁴⁰ は、水素、C₁—C₁₀ アルキル、C₂—C₁₀ アルケニル、C₂—C₁₀ アルキニル、C₁—C₁₀ ハロアルキル、C₂—C₁₀ ハロアルケニル、C₂—C₁₀ ハロアルキニル、C₃—C₈ シクロアルキル、3 員から 8 員のヘテロシクリル、—L^{4A}—G^{4a}、—L^{4A}—C(O)—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—O—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—S(O)₂—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—N(R^{4b})(L^{4B}—G^{4a})、—L^{4A}—N(R^{4b})C(O)—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—N(R^{4b})S(O)₂—L^{4B}—G^{4a} または —L^{4A}—R^{4c} であり、ここで、C₁—C₁₀ アルキル、C₂—C₁₀ アルケニルおよび C₂—C₁₀ アルキニルは 2 個、3 個または 4 個のヒドロキシ置換基でそれぞれ場合によって置換されており、C₃—C₈ シクロアルキルまたは 3 員から 8 員のヘテロシクリルは L^{4B}—G^{4b} でそれぞれ場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ ハロアルキル、—O—C₁—C₃ アルキルおよび —O—C₁—C₃ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

L^{4A} は、C₁—C₁₀ アルキレン、C₂—C₁₀ アルケニレンまたは C₂—C₁₀ アルキニレンであり、ここで、L^{4A} はハロゲン、C₁—C₆ アルキルおよび C₁—C₆ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

G^{4a} は、C₃—C₁₂ シクロアルキル、C₆—C₁₂ アリール、3 員から 12 員のヘテロシクリルまたは 5 員から 12 員のヘテロアリールであり、ここで、G^{4a} は L^{4C}—G^{4b} で場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ ハロアルキル、—OH、—O—C₁—C₃ アルキル、—O—C₁—C₃ ハロアルキル、チオキソ、—NH₂、—NH(C₁—C₃ アルキル) および —N(C₁—C₃ アルキル)₂ からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

L^{4B} および L^{4C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、C₁—C₆ アルキレン、C₂—C₆ アルケニレンまたは C₂—C₆ アルキニレンであり、ここで、L^{4B} および L^{4C} は、ハロゲン、C₁—C₆ アルキルおよび C₁—C₆ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基でそれぞれ場合によって置換されており、

G^{4b} は、C₃—C₁₂ シクロアルキル、3 員から 12 員のヘテロシクリル、C₆—C₁₂ アリールまたは 5 員から 12 員のヘテロアリールであり、ここで、G^{4b} はハロゲン、オキソ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、ヒドロキシ、—O—C₁—C₆ アルキル、—O—C₁—C₆ ハロアルキル、—S(O)—C₁—C₆ アルキル、—S(O)₂—C₁—C₆ アルキル、—C(O)—C₁—C₆ アルキル、C₁—C₃ アルキレン OH、C₁—C₃ アルキレン O—C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ アルキレン—N(C₁—C₃ アルキル)₂ および C₁—C₃ アルキレン—(N—ヘテロシクリル) からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキルまたは C₃—C₈ シクロアルキルであり、ここで、C₃—C₈ シクロアルキルはハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキルおよび C₁—C₃ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{4c} は、—O—R^{4b}、—OC(O)R^{4b}、—O—Si(C₁—C₆ アルキル)₃、—CN、—C(O)R^{4b}、—CO₂R^{4b}、—C(O)N(R^{4b})₂、—C(O)N(R^{4b})S(O)₂R^{4b}、—S—R^{4b}、—S(O)₂R^{4b}、—S(O)R^{4b}、—SO₂N(R^{4b})₂、—N(R^{4b})₂、—N(R^{4b})C(O)R^{4b}、—N

10

20

30

40

50

$(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-C(NOHN)(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)C(OH)(R^{4b})_2$ または $-P(O)(OR^{4b})_2$ であり、

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキル基はハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5a} はフェニルであり、ここで、 G^{5a} は $-C(O)N(R^{5a})-L^{5B}-G^{5b}$ 、 $-C(O)-G^{5f}$ または $-C(O)N(R^{5a})(R^{5e})$ で置換されており、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、ハロゲン、 $-O-R^{5b}$ 、 CN 、 $-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-N(R^{5b})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-S-R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5b})S(O)_2R^{5b}$ 、 $N(R^{5b})C(O)O(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-O-R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-CN$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-C(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-OC(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-CO_2H$ 、 $-L^{5A}-CO_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-S-R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-S(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-SO_2N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})S(O)_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)O(R^{5b})$ 、 $-G^{5d}$ および $-L^{5A}-G^{5d}$ からなる群から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5b} は、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、各 G^{5b} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CN$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-OC(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CO_2H$ 、 $-L^{5C}-CO_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-L^{5C}-S-R^{5a}$ 、 $-L^{5C}-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-S(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 G^{5c} および $-L^{5C}-G^{5c}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5c} はハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5d} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CN$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-OC(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CO_2H$ 、 $-L^{5C}-CO_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-L^{5C}-S-R^{5a}$ 、 $-L^{5C}-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-S(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 G^{5c} および $-L^{5C}-G^{5c}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

10

20

30

40

50

O) R^{5d} 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 $-L^{5c}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-CN$ 、 $-L^{5c}-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5c}-C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-OC(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-CO_2H$ 、 $-L^{5c}-CO_2R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-L^{5c}-S-R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-S(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5c}-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5c}-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5c}-N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 G^{5c} および $-L^{5c}-G^{5c}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

10

R^{5a} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 C_3-C_8 シクロアルキルはハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 $-L^{5d}-G^{5e}$ または $-L^{5g}-R^{5c}$ であり、

R^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $-CON(R^{5a})(R^{5g})$ 、 $-O-R^{5g}$ 、 $-OC(O)R^{5g}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5g}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5g}$ 、 $-N(R^{5g})C(O)N(R^{5g})_2$ 、 $-S-R^{5g}$ 、 $-S(O)_2R^{5g}$ 、 $-S(O)R^{5g}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5g})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5g})$ 、 $-N(R^{5g})C(O)R^{5g}$ または $-N(R^{5g})S(O)_2R^{5g}$ であり、

20

R^{5d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは $-L^{5f}-G^{5c}$ であり、

R^{5e} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキルまたは $-L^{5e}-R^{5f}$ であり、

R^{5f} は、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-O-R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ または $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ であり、

30

R^{5g} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは $-L^{5h}-G^{5e}$ であり、

G^{5e} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5e} はハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており

40

G^{5f} は、4員から10員のヘテロシクリルであり、ここで、 G^{5f} はハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

L^{5A} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレンまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 L^{5A} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5B} は、結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 L^{5B} は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキ

50

シで場合によって置換されており、

L^{5C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 L^{5C} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5D} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 L^{5D} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5E} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5E} は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

10

L^{5F} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5F} は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5G} は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5H} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 L^{5H} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されている。
。]

20

【請求項2】

W^2 が CR^5 であり、

W^3 が CR^4 であり、

R^4 が水素、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ 、または1個もしくは2個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている5員のヘテロアリールであり、

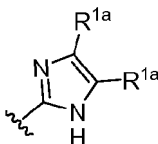
R^5 が、水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルはハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されている、請求項1に記載の化合物または塩。

30

【請求項3】

R^1 が、式(i)

【化5】



(i)

であり、

40

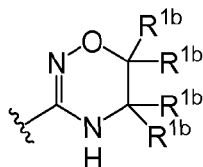
R^4 が水素、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ 、または1個もしくは2個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている5員のヘテロアリールであり、

R^5 が水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルはハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されている、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項4】

R^1 が、式(ii)

【化 6】



(ii)

であり、

R^4 が水素、 $-N(R^{40})$ ($SO_2 R^{4a}$)、または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリールであり、

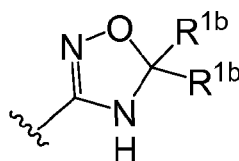
10

R^5 が水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキルはハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R^1 が、式 (iii)

【化 7】



(iii)

20

であり、

R^4 が水素、 $-N(R^{40})$ ($SO_2 R^{4a}$)、または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリールであり、

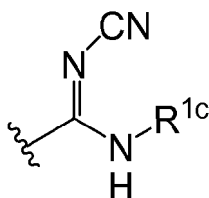
R^5 が水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキルはハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物または塩。

30

【請求項 6】

R^1 が、式 (iv)

【化 8】



(iv)

40

であり、

R^4 が水素、 $-N(R^{40})$ ($SO_2 R^{4a}$)、または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリールであり、

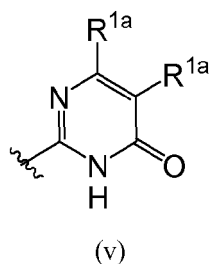
R^5 が水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキルはハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

50

R¹ が、式 (v)

【化 9】



10

であり、

R⁴ が水素、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ 、または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリールであり、

R⁵ が水素、C₃–C₆ シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、C₃–C₆ シクロアルキルはハロゲン、C₁–C₃ アルキル、C₁–C₃ ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 8】

R⁴ が水素、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ 、または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくはアルキルで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリールであり、

R⁵ が水素、C₃–C₆ シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは G^{5a} であり、ここで、C₃–C₆ シクロアルキル基はハロゲン、C₁–C₃ アルキル、C₁–C₃ ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

W¹ が CR⁶ であり、

W² が CR⁵ であり、

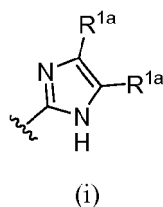
W³ が CR⁴ であり、

W⁴ が CR³ である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 9】

R¹ が式 (i)

【化 10】



であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R²⁰、L^{2B}–R²¹、G^{2b} および L^{2B}–G^{2b} からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R⁴ が $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

V¹ および V² がそれぞれ C であり、

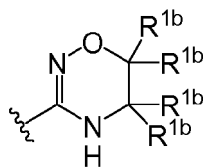
V³ が O である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

R¹ が式 (ii)

40

【化 1 1】



(ii)

であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R^{20} 、 $L^{2B}-R^{21}$ 、 G^{2b} および $L^{2B}-G^{2b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R^4 が $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

R^5 がシクロプロピルであり、

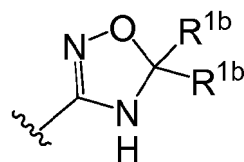
V^1 および V^2 がそれぞれ C であり、

V^3 が O である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 1】

R^1 が式 (iii)

【化 1 2】



(iii)

であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R^{20} 、 $L^{2B}-R^{21}$ 、 G^{2b} および $L^{2B}-G^{2b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R^4 が $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

R^5 がシクロプロピルであり、

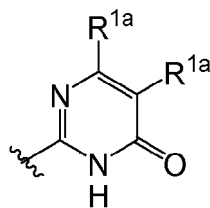
V^1 および V^2 がそれぞれ C であり、

V^3 が O である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 2】

R^1 が式 (v)

【化 1 3】



(v)

であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R^{20} 、 $L^{2B}-R^{21}$ 、 G^{2b} または $L^{2B}-G^{2b}$ からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R^4 が $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

10

20

30

40

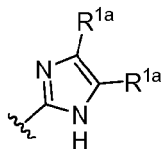
50

R⁵ がシクロプロピルであり、
 V¹ および V² がそれぞれ C であり、
 V³ が O である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 13】

R¹ が式 (i)

【化 14】



(i)

10

であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R²⁰、L^{2B} - R²¹、G^{2b} および L^{2B} - G^{2b} からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R⁴ が 1 個または 2 個のアルキルまたはハロゲンで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリアルであり、

R⁵ が水素であり、

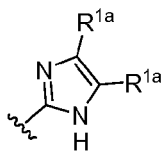
V¹ および V² がそれぞれ C であり、

V³ が O である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 14】

R¹ が式 (i)

【化 15】



(i)

20

30

であり、

G^{2a} がフェニルであり、ここで、フェニルは R²⁰、L^{2B} - R²¹、G^{2b} および L^{2B} - G^{2b} からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており、

R⁴ が水素であり、

R⁵ が G^{5a} であり、ここで、G^{5a} はフェニルであり、ここで、前記フェニルは -C(O)N(R^{5a}) - L^{5B} - G^{5b} で置換されており、およびアルキルで場合によって置換されており、

V¹ が C であり、

V² が N であり、

V³ が N である、請求項 8 に記載の化合物または塩。

【請求項 15】

下記からなる群から選択される化合物：

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] メタンスルホンアミド；

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] メタンスルホンアミド；

N - { [2 - (1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル } - N - [3 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] メタンスルホンアミド；

40

50

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

3-{[5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N- [2-(4-アニリノフェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

3-[3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド;

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(1-フェニルエチル)メタンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

N-ベンジル-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

N-{[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1H-インドール-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

10

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

N-{[2-(2,4-ジ-tert-butyl-ピリミジン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

20

N-{[2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

N-{[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1H-インドール-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド；

30

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]メタンスルホンアミド；

エチルN-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(メチルスルホニル)グリシネート；

N-(シクロペンチルメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-フェニルエチル)メタンスルホンアミド；

N²-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N²-(メチルスルホニル)グリシネアミド；

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フェノキシプロピル)メタンスルホンアミド；

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール

50

ル-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)メタンスルホンアミド;

N-ブチル-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フェニルプロピル)メタンスルホンアミド;

10

N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-フェノキシエチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)メタンスルホンアミド;

N-(シクロヘキシルメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

20

5-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ペンチルアセテート;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-メトキシエチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

30

N-(3-シアノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

エチル5-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ペンタノエート;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンスルホンアミド;

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-イソプロピルメタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(シクロプロピルメチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール

50

ル-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-エチルメタンスルホンアミド;

N-アリル-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{3-[2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]プロピル}メタンスルホンアミド;

N-(シアノメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-プロピルメタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-イソブチルメタンスルホンアミド;

N-[(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

メチル4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタノエート;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メトキシプロピル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-ペンチルメタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-ヘキシルメタンスルホンアミド;

N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

ル-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-オキソペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルチオ)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)メタンスルホンアミド;

10

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5-オキソヘキシル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

20

3-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-フルオロブチル)メタンスルホンアミド;

30

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フルオロプロピル)メタンスルホンアミド;

3-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド;

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド;

4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタン酸;

50

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(フェニルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

5-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ペンタンアミド;

5-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ペンタン酸;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド;

10

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{3-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド;

20

N-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド;

30

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}-N,N-ジメチルブタンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(モルホリン-4-イル)-4-オキソブチル]メタンスルホンアミド;

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド;

4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-

50

3-オキソペンチル) メタンスルホンアミド;

4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} -N-メチルブタンアミド;

4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ブタンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド;

10

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3, 4-ジヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N-(2-アミノエチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N-(3-アミノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(1, 1-²H₂) ヘキシル] メタンスルホンアミド;

20

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N-(5-シアノ-5-メチルヘキシル)-N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

ジエチル (3- { [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} プロピル) ホスホネート;

30

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4, 4, 4-トリフルオロブチル) メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1H-ピロール-1-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

40

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5, 6, 6-トリフルオロヘキサ-5-エン-1-イル) メタンスルホンアミド;

エチル 4- { [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ブタノエート;

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル) ブチル] メタンスルホンアミド;

50

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [2-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

3-{ [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

10

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [3-(モルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [3-(ジメチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [2-(ピロリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [2-(ジエチルアミノ)エチル]メタンスルホンアミド;

20

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [3-(ジエチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

30

N-(3-シアノプロピル)-N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- (5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド;

4-{ [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル)アミノ}ブタン酸;

40

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- (2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- (3-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N- [2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジア

50

ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [3-(メチルスルフィニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジア
ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [3-(メチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジア
ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [2-(エチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジア
ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [2-(エチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジア
ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [3-(エチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジア
ジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
- [3-(エチルスルフィニル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール
-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(
4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール
-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(
3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール
-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(
5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール
-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[
4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール
-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[
2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)エチル]メタンスルホン
アミド;

N-{5-シクロプロピル-3-[(5,5-²H₂) -4,5-ジヒドロ-1,2,
4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン
-6-イル}-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,
5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イ
ル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-
-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-
6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-4,
2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-
メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-4,
5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-
イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(5-エチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキ
サジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イ

10

20

30

40

50

ル] -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

4- { [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } ブタン酸 ;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド ;

10

N- [3- (4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル) -5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

20

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド ;

N- [3- (4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル) -5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジプロモ-1H-イミダゾール-2-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド ;

30

2- [6- (2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) -2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-イル] -1H-イミダゾール ;

N- {5-シクロプロピル-3- (1H-イミダゾール-2-イル) -2- [4- (1-フェニルビニル) フェニル] -1-ベンゾフラン-6-イル} -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-2- {4- [(1E)-ヘキサ-1-エン-1-イル] フェニル} -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4- (メチルスルホニル) ブチル] メタンスルホンアミド ;

N- [2- (4-アニリノフェニル) -5-シクロプロピル-3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4- (メチルスルホニル) ブチル] メタンスルホンアミド ;

40

N- [2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -5-イソプロポキシ-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド ;

N- {5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1-ベンゾフラン-6-イル} -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド ;

50

N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(1H-テトラゾール-5-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

(1Z)-4-{ [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } -N'-ヒドロキシブタンイミドアミド;

10

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

20

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(1H-テトラゾール-5-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

(1Z)-4-{ [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } -N'-ヒドロキシブタンイミドアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

30

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

40

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-1H

50

ーイミダゾールー2-イル)ー1-ベンゾフランー6-イル]ーNー(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド；

Nー[5-シクロプロピルー2ー(4-フルオロフェニル)ー3ー(4-メチルー1H-イミダゾールー2-イル)ー1-ベンゾフランー6-イル]ーNー(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド；

Nー[5-シクロプロピルー2ー(4-フルオロフェニル)ー3ー(1H-イミダゾールー2-イル)ー1-ベンゾフランー6-イル]ーNー[(3-ヒドロキシー1,2-オキサゾールー5-イル)メチル]メタンスルホンアミド；

3ー[3ー(1H-イミダゾールー2-イル)ー2ー(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジンー5-イル]ー4-メチルーNー(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド；および

Nー[5-シクロプロピルー3ー(4,5-ジメチルー1H-イミダゾールー2-イル)ー2ー(4-フルオロフェニル)ー1-ベンゾフランー6-イル]メタンスルホンアミド。

【請求項16】

請求項1に記載の1種もしくは複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩、1種もしくは複数の賦形剤、および場合によって1種もしくは複数の追加の治療剤を含む医薬組成物。

【請求項17】

1種もしくは複数の追加の治療剤と場合によって組み合わせる、請求項1に記載の1種もしくは複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩の、HCV感染を処置する医薬を製造するための使用。

【請求項18】

1種もしくは複数の追加の治療剤と場合によって組み合わせる、請求項1に記載の1種もしくは複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩の、リボ核酸(RNA)ウイルスの複製を阻害する医薬を製造するための使用。

【請求項19】

HCV感染が遺伝子型1a、1b、2a、3aまたは4aのHCVウイルス由来である、請求項17に記載の使用。

【請求項20】

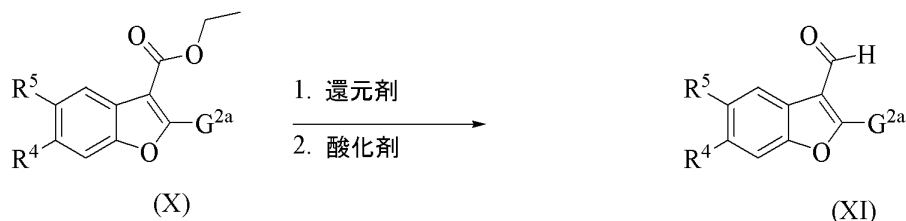
HCV感染がHCVウイルスの突然変異体由来である、請求項17に記載の使用。

【請求項21】

下記工程を含む、式(XII)の化合物の製造方法：

a. 式(X)の化合物を、テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムにて、不活性雰囲気下で還元して中間体を得て、得られた中間体を、ジクロロメタン中の二クロム酸ピリジニウムにて酸化して、式(XI)の化合物を得る工程；

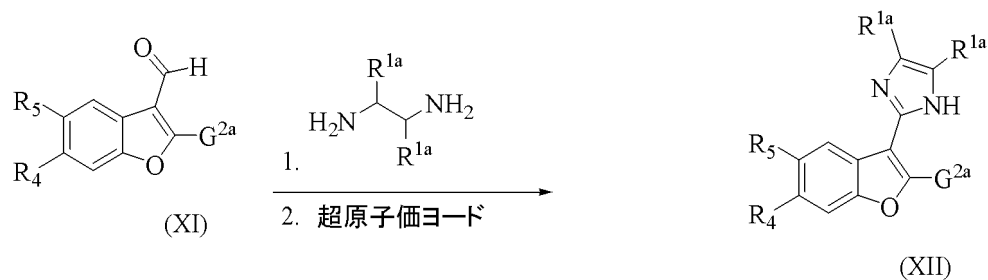
【化16】



(式中、 R^4 、 R^5 および G^{2a} は、請求項1に記載のとおりである)；ならびに

b. 式(XI)の化合物を、ジクロロメタン中のN-ブロモコハク酸イミドおよびモレキュラーシーブスの存在下で、エチレンジアミン($\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^{1a})\text{CH}(\text{R}^{1a})\text{NH}_2$)と不活性雰囲気下で反応させて中間体を得て、得られた中間体を、ジメチルスルホキシド中の炭酸カリウムの存在下で、ヨードベンゼンジアセテートにて、不活性雰囲気下で処理して式(XII)の化合物を得る工程。

【化 1 7】



(式中、 R^{1a} は、請求項 1 に規定のとおりである。)

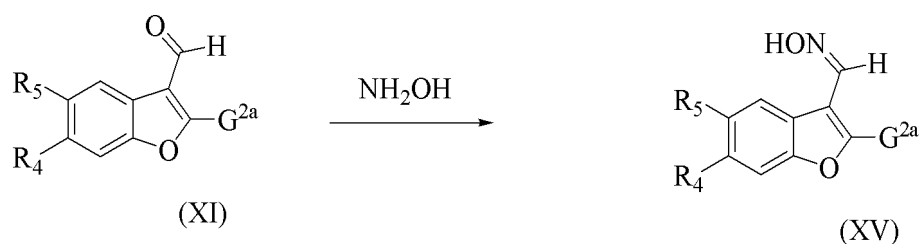
10

【請求項 2 2】

下記工程を含む、式 (X V I I I) の化合物の製造方法：

a. 式 (X I) の化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩および塩基と反応させて、式 (X V) の化合物を得る工程；

【化 1 8】

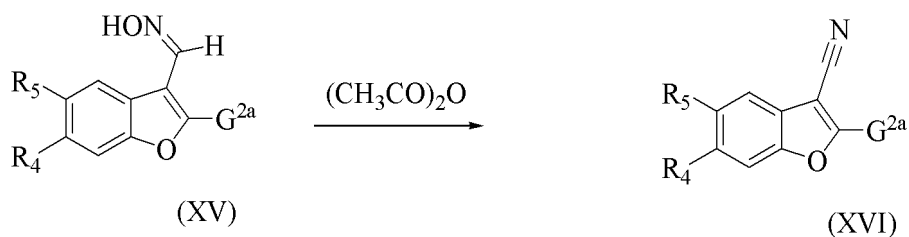


20

(式中、 R^4 、 R^5 および G^{2a} は、請求項 1 に記載のとおりである。)；

b. 式 (X V) の化合物を、加熱した無水酢酸にて脱水して、式 (X V I) の化合物を得る工程；

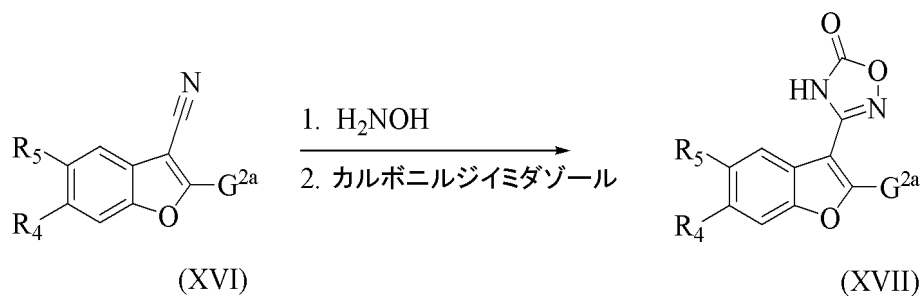
【化 1 9】



30

c. 式 (X V I) の化合物を、加熱したエタノール中のヒドロキシルアミンと反応させて中間体を得て、得られた中間体を、加熱したジオキサン中の塩基の存在下で、カルボニルジイミダゾールと反応させて、式 (X V I I) の化合物を得る工程；

【化 2 0】



40

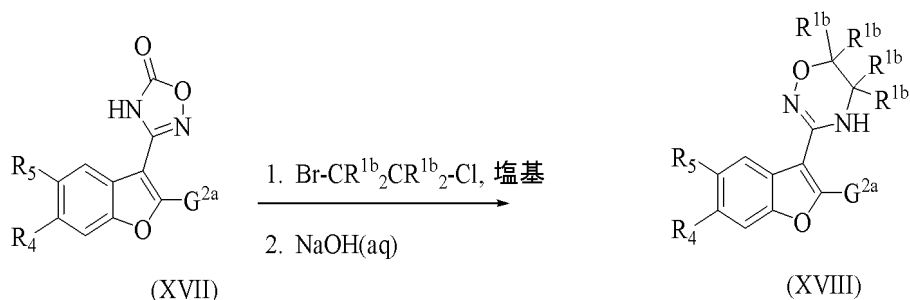
ならびに

d. 式 (X V I I) の化合物を、加熱した N, N-ジメチルホルムアミド中の 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカーフーエンの存在下で、1-ブローモ-2-クロロエタン ($\text{Br}-\text{C}\text{R}^{1b}_2-\text{C}\text{R}^{1b}_2-\text{Cl}$) と反応させて中間体を得て、得られた中間体を、加熱したエタノール中の水酸化ナトリウム水溶液と反応させて式 (X V I I I) の化

50

化合物を得る工程。

【化 2 1】



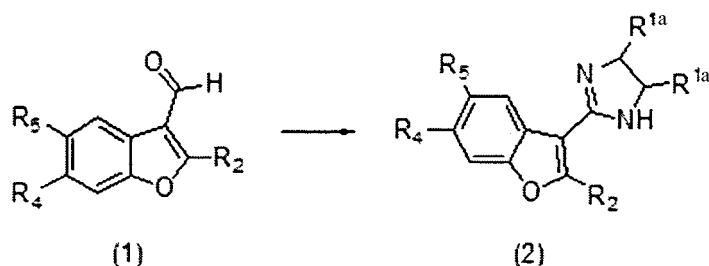
10

(式中、R^{1b}は、請求項 1 に規定のとおりである。)

【請求項 2 3】

式 (1) の化合物を、エチレンジアミン、続いて N-ブロモコハク酸イミドおよびモレキュラーシーブスと、ジクロロメタン中において外界温度で 3 ~ 5 日間反応させることによる、式 (2) の化合物の製造方法：

【化 2 2】



20

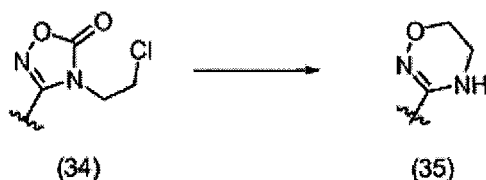
(式中、R^{1a}、R²、R⁴ および R⁵ は、請求項 1 に記載のとおりである。)

【請求項 2 4】

R¹ が (i i) であり、R^{1b} が H であり、R¹ 以外の置換基が請求項 1 に規定される式 (I) のとおりである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、R¹ が、式 (34) の部分であり、式 (I) における R¹ 以外の置換基が請求項 1 に規定される式 (I) のとおりである、式 (I) の化合物を、還流エタノール中で、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより、R¹ がオキサジアジン複素環 (35) の部分である式 (I) の化合物を得る、方法。

30

【化 2 3】



【請求項 2 5】

リボ核酸 (RNA) ウイルスの複製の阻害における、同時、逐次、または同時と逐次の両方の使用のための複合製剤としての、請求項 1 に記載の 1 種もしくは複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩、および 1 種もしくは複数の追加の治療剤を含む、製品。

40

【請求項 2 6】

HCV の治療における、同時、逐次、または同時と逐次の両方の使用のための複合製剤としての、請求項 1 に記載の 1 種もしくは複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩、および 1 種もしくは複数の追加の治療剤を含む、製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この特許出願は、2010 年 12 月 22 日に出版された米国仮特許出願第 61 / 426, 312 号の優先権および利益を主張し、これを本明細書にその全体を参照により組み込

50

む。

【0002】

この開示は、(a) とりわけC型肝炎ウイルス(HCV)を阻害するのに有用である化合物およびこれらの塩、(b) こうした化合物および塩の調製に有用な中間体、(c) こうした化合物および塩を含む組成物、(d) こうした中間体、化合物、塩および組成物を調製するための方法、(e) こうした化合物、塩および組成物の使用のための方法、ならびに(f) こうした化合物、塩および組成物を含むキットを対象とする。

【背景技術】

【0003】

C型肝炎は、HCVと呼ばれる肝指向性ウイルスによって引き起こされる血液由来の感染性のウイルス性疾患である。少なくとも6種の異なるHCV遺伝子型(各遺伝子型内にいくつかのサブタイプを有する。)が、現在までに知られている。北アメリカにおいて、HCV遺伝子型1a、続いて、HCV遺伝子型1b、2a、2bおよび3aが優勢である。合衆国において、HCV遺伝子型1、2および3が最も一般的であり、C型肝炎患者の約80%がHCV遺伝子型1を有する。ヨーロッパにおいて、HCV遺伝子型1b、続いてHCV遺伝子型2a、2b、2cおよび3aが優勢である。HCV遺伝子型4および5は、ほとんど独占的にアフリカで見られる。以下に考察の通り、患者のHCV遺伝子型は、治療に対する患者の電位応答およびこうした治療が必要とされる持続期間を決定する上で臨床的に重要である。

【0004】

HCV感染は、しばしば無症候性である肝臓炎症(肝炎)を引き起こし得るが、続いて起こる慢性肝炎は肝臓の硬変(肝臓の線維性瘢痕)、肝臓癌および/または肝不全となり得る。世界保健機関は、約1億7千万人が世界中でHCVに慢性感染しており、約3百万人から約4百万人が地球規模で各年新たに感染していると概算している。疾病対策予防センターによると、合衆国において約4百万の人々がHCVに感染している。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)との同時感染が一般的であり、HCV感染の比率はHIV陽性集団においてより高い。

【0005】

わずかな確率で自然にウイルスが排除できることもあるが、大多数の慢性肝炎C患者は、それを排除するための処置が必要である。処置の指標には、通常、証明されたHCV感染および持続的な肝機能検査異常が含まれる。C型肝炎を処置するために主に使用される2つの治療計画: 単独療法(インターフェロン剤—「従来型」またはより長時間作用性のペグ化インターフェロンのいずれか一方を使用する。)および併用療法(インターフェロン剤およびリバビリンを使用する。)がある。血流中に注射されるインターフェロンは、HCVに対する免疫応答を増強することによって作用し、経口的に摂取されるリバビリンは、HCV複製を防止することによって作用すると考えられている。単独で摂取されると、リバビリンはHCVレベルを有効に抑制しないが、インターフェロン/リバビリンの組合せは、インターフェロン単独よりも有効である。通常、C型肝炎は、HCV遺伝子型に依存して24週または48週の期間ペグ化インターフェロンアルファおよびリバビリンの組合せで処置される。

【0006】

処置は持続性ウイルス応答を目標とする。つまり治療終了後にHCVが血中で測定できないことを意味する。インターフェロンおよびリバビリンを含めて、現在の標準治療は、任意の持続性ウイルス応答を達成するために24-48週もの処置を必要とすることが知られており、HCV遺伝子型2および3において標準治療を用いる処置からの治癒率(持続性ウイルス応答)がしばしば不十分であり、HCV遺伝子型1および4を有するものはなおさら不十分でない。

【0007】

処置は、特に薬物またはアルコール濫用歴のある患者にとって肉体的に厳しいことがある、なぜならば、インターフェロンおよびリバビリンはともに多数の副作用があるからで

ある。一般のインターフェロン関連の副作用には、インフルエンザ様症状、極度の疲労、吐き気、食欲不振、甲状腺の問題、高血糖、脱毛、および注射部位での皮膚反応が含まれる。考えられる重篤なインターフェロン関連副作用には、精神病（例えば、自殺行動）、心臓の問題（例えば、心臓発作、低血圧）、他の内臓損傷、血液の問題（例えば、危険なほど低く減少する血球数）、および新たなまたは悪化する自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ）が含まれる。リバビリン関連の副作用には、貧血、疲労、易刺激性、皮膚発疹、鼻閉、副鼻腔炎および咳が含まれる。リバビリンは出生時欠損を引き起こすこともあるので、処置中および処置後6カ月間は、女性患者および男性患者の女性パートナーの妊娠は、避けなければならない。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

一部の患者は、上記で考察されている重篤な副作用のために処置を終了せず、他の患者（非応答者）は、処置にもかかわらず測定可能なHCVレベルを有し続け、また他の患者（再発者）は、治療中にウイルスを「排除しているように見える」が、治療計画終了後しばらくしてからウイルスが戻ってくる。したがって、C型肝炎を処置するための（インターフェロン剤および／またはリバビリンと組み合わせて使用するかまたはそれに代えて使用。）代替の化合物、組成物、および処置の方法が引き続き必要とされている。この開示は、こうした必要に対処する化合物（およびその塩）、組成物、および処置の方法を提供する。

20

【課題を解決するための手段】

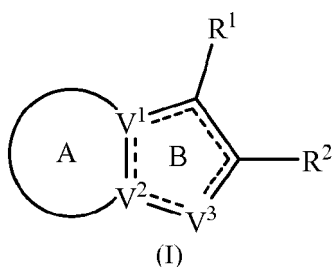
【0009】

（要旨）

本明細書において開示されているのは、式（I）の化合物およびこうした化合物を作製する方法である

【0010】

【化1】



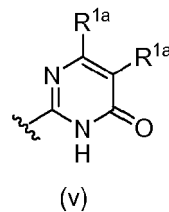
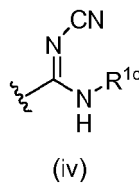
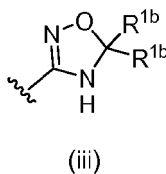
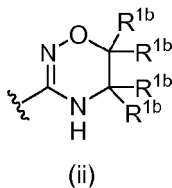
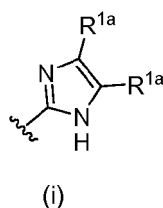
30

[式中、

R^1 は式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v)

【0011】

【化2】



40

であり、

R^{1a} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、

R^{1b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$

50

アルキルまたは C_1-C_3 ハロアルキルであり、ここで、場合によって、2つのジェミナルな R^{1b} は一緒になってオキソであり、

R^{1c} は、 C_1-C_3 アルキルであり、

R^2 は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニルまたは $L^{2A}-G^{2a}$ であり、

L^{2A} は、結合、 C_2 アルケニレンまたは C_2 アルキニレンであり、

G^{2a} は、 C_6-C_{10} アリールまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、 R^{20} 、 $L^{2B}-R^{21}$ 、 G^{2b} および $L^{2B}-G^{2b}$ からなる群から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されてお

10

り、 L^{2B} および L^{2C} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンまたは C_2-C_6 アルキニレンであり、

R^{20} は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-O-R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-S-R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-SO_2N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $N(R^{2a})C(O)O(R^{2b})$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、

20

R^{21} は、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-O-R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-S-R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-SO_2N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $N(R^{2a})C(O)O(R^{2b})$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、

R^{2a} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 C_3-C_8 シクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されてお

30

り、 R^{2b} は、それぞれ独立して水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、 $-L^{2C}-R^{2c}$ 、 G^{2b} または $-L^{2C}-G^{2b}$ であり、

R^{2c} は、 $-N(R^{2d})C(O)R^{2d}$ 、 $-C(O)N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-O-R^{2d}$ 、 $-C(O)R^{2d}$ 、 $-OC(O)R^{2d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2d}$ 、 $-N(R^{2d})C(O)N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-S-R^{2d}$ 、 $-S(O)_2R^{2d}$ 、 $-S(O)R^{2d}$ 、 $-SO_2N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-N(R^{2d})(R^{2d})$ 、 $-N(R^{2d})S(O)_2R^{2d}$ または $N(R^{2d})C(O)O(R^{2d})$ であり、

40

R^{2d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキレン-OHまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 C_3-C_8 シクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されてお

り、 G^{2b} は、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、 C_6-C_{10} アリール、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2b} は C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10}

50

ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{O}-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ アルキルおよび G^{2c} からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

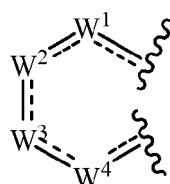
G^{2c} は、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2c} は C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{O}-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレン $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

10

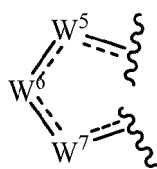
A および B は一緒になって二環式ヘテロアリールであり、ここで、A は式 (v i) または式 (v i i)

【0012】

【化3】



または



(vi)

(vii)

20

であり、

ここで、

V^1 および V^2 はそれぞれ C であり、または V^1 および V^2 の一方は N であり、他方は C であり、ここで、 V^3 が N、O もしくは S である場合または A が (v i i) である場合、 V^2 は C であり、

30

A が (v i) である場合、 V^3 は CR^7 、 NR^7 、N、O もしくは S であり、または A が (v i i) である場合、 V^3 は N であり、

R^7 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、

【0013】

【化4】



は、単結合または二重結合であり、

40

W^1 は N または CR^6 であり、 W^2 は N または CR^5 であり、 W^3 は N または CR^4 であり、 W^4 は N または CR^3 であり、ここで、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 の 0、1 つまたは 2 つは N であり、

W^5 は N または CR^6 であり、 W^6 は N または CR^5 であり、ここで、 W^5 および W^6 の 0 または 1 つは N であり、

W^7 は、N、O または S であり、

R^3 および R^6 は、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲン、 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ アルキルまたは $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ ハロアルキルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1$

50

—C₆ アルキル、—O—C₁—C₆ ハロアルキル、シアノ、—NH₂、L^{4A}—OH、1 個もしくは 2 個のアルキルもしくはハロゲンで場合によって置換されている 5 員のヘテロアリール、5 員複素環または—N(R⁴⁰) (SO₂R^{4a}) であり、

R⁴⁰ は、水素、C₁—C₁₀ アルキル、C₂—C₁₀ アルケニル、C₂—C₁₀ アルキニル、C₁—C₁₀ ハロアルキル、C₂—C₁₀ ハロアルケニル、C₂—C₁₀ ハロアルキニル、C₃—C₈ シクロアルキル、3 員から 8 員のヘテロシクリル、—L^{4A}—G^{4a}、—L^{4A}—C(O)—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—O—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—S(O)₂—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—N(R^{4b}) (L^{4B}—G^{4a})、—L^{4A}—N(R^{4b}) C(O)—L^{4B}—G^{4a}、—L^{4A}—N(R^{4b}) S(O)₂—L^{4B}—G^{4a} または —L^{4A}—R^{4c} であり、ここで、C₁—C₁₀ アルキル、C₂—C₁₀ アルケニルおよび C₂—C₁₀ アルキニルは 2 個、3 個または 4 個のヒドロキシ置換基でそれぞれ場合によって置換されており、C₃—C₈ シクロアルキルまたは 3 員から 8 員のヘテロシクリルは L^{4B}—G^{4b} でそれぞれ場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ ハロアルキル、—O—C₁—C₃ アルキルおよび —O—C₁—C₃ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

L^{4A} は、C₁—C₁₀ アルキレン、C₂—C₁₀ アルケニレンまたは C₂—C₁₀ アルキニレンであり、ここで、L^{4A} はハロゲン、C₁—C₆ アルキルおよび C₁—C₆ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

G^{4a} は、C₃—C₁₂ シクロアルキル、C₆—C₁₂ アリール、3 員から 12 員のヘテロシクリルまたは 5 員から 12 員のヘテロアリールであり、ここで、G^{4a} は L^{4C}—G^{4b} で場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ ハロアルキル、—OH、—O—C₁—C₃ アルキル、—O—C₁—C₃ ハロアルキル、チオキソ、—NH₂、—NH(C₁—C₃ アルキル) および —N(C₁—C₃ アルキル)₂ からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

L^{4B} および L^{4C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、C₁—C₆ アルキレン、C₂—C₆ アルケニレンまたは C₂—C₆ アルキニレンであり、ここで、L^{4B} および L^{4C} は、ハロゲン、C₁—C₆ アルキルおよび C₁—C₆ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基でそれぞれ場合によって置換されており、

G^{4b} は、C₃—C₁₂ シクロアルキル、3 員から 12 員のヘテロシクリル、C₆—C₁₂ アリールまたは 5 員から 12 員のヘテロアリールであり、ここで、G^{4b} はハロゲン、オキソ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、ヒドロキシ、—O—C₁—C₆ アルキル、—O—C₁—C₆ ハロアルキル、—S(O)—C₁—C₆ アルキル、—S(O)₂—C₁—C₆ アルキル、—C(O)—C₁—C₆ アルキル、C₁—C₃ アルキレン—OH、C₁—C₃ アルキレン—O—C₁—C₃ アルキル、C₁—C₃ アルキレン—N(C₁—C₃ アルキル)₂ および C₁—C₃ アルキレン—(N—ヘテロシクリル) からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキルまたは C₃—C₈ シクロアルキルであり、ここで、C₃—C₈ シクロアルキルはハロゲン、オキソ、C₁—C₃ アルキルおよび C₁—C₃ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{4c} は、—O—R^{4b}、—OC(O)R^{4b}、—O—Si(C₁—C₆ アルキル)₃、—CN、—C(O)R^{4b}、—CO₂R^{4b}、—C(O)N(R^{4b})₂、—C(O)N(R^{4b})S(O)₂R^{4b}、—S—R^{4b}、—S(O)₂R^{4b}、—S(O)R^{4b}、—SO₂N(R^{4b})₂、—N(R^{4b})₂—N(R^{4b})C(O)R^{4b}、—N(

10

20

30

40

50

$R^{4b}) S(O)_2 R^{4b}$ 、 $-C(NO_2)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)C(OH)(R^{4b})_2$ または $-P(O)(OR^{4b})_2$ であり、

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルまたは G^{5a} であり、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキル基はハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5a} はフェニルであり、ここで、 G^{5a} は $-C(O)N(R^{5a})-L^{5B}-G^{5b}$ 、 $-C(O)-G^{5f}$ または $-C(O)N(R^{5a})(R^{5e})$ で置換されており、
 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、ハロゲン、 $-O-R^{5b}$ 、 CN 、 $-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-N(R^{5b})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-S-R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-N(R^{5b})S(O)_2R^{5b}$ 、 $N(R^{5b})C(O)O(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-O-R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-CN$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-C(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-OC(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-CO_2H$ 、 $-L^{5A}-CO_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-S-R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-S(O)R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-SO_2N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5a})(R^{5b})$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})S(O)_2R^{5b}$ 、 $-L^{5A}-N(R^{5b})C(O)O(R^{5b})$ 、 $-G^{5d}$ および $-L^{5A}-G^{5d}$ からなる群から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5b} は、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、各 G^{5b} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CN$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-C(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-OC(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CO_2H$ 、 $-L^{5C}-CO_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-L^{5C}-S-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-S(O)R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 G^{5c} および $-L^{5C}-G^{5c}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5c} は、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5c} はハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5d} は、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5d} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 N

10

20

30

40

50

(R^{5d}) C(O) O(R^{5d})、-L^{5c}-O-R^{5d}、-L^{5c}-CN、-L^{5c}-N(R^{5d}) C(O) R^{5d}、-L^{5c}-CON(R^{5a}) (R^{5d})、-L^{5c}-C(O) R^{5d}、-L^{5c}-OC(O) R^{5d}、-L^{5c}-CO₂H、-L^{5c}-CO₂R^{5d}、-L^{5c}-N(R^{5d}) C(O) N(R^{5d})₂-L^{5c}-S-R^{5d}、L^{5c}-S(O)₂R^{5d}、-L^{5c}-S(O) R^{5d}、-L^{5c}-SO₂N(R^{5a}) (R^{5d})、-L^{5c}-N(R^{5a}) (R^{5d})、-L^{5c}-N(R^{5d}) S(O)₂R^{5d}、-L^{5c}-N(R^{5d}) C(O) O(R^{5d})、G^{5c}および-L^{5c}-G^{5c}からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5a}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、ここで、C₃-C₈シクロアルキルはハロゲン、オキソ、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₃ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5b}は、それぞれ独立して水素、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₁-C₁₀ハロアルキル、-L^{5d}-G^{5e}または-L^{5g}-R^{5c}であり、

R^{5c}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して-CON(R^{5a}) (R^{5g})、-O-R^{5g}、-OC(O) R^{5g}、-CN、-C(O) R^{5g}、-CO₂H、-CO₂R^{5g}、-N(R^{5g}) C(O) N(R^{5g})₂、-S-R^{5g}、-S(O)₂R^{5g}、-S(O) R^{5g}、-SO₂N(R^{5a}) (R^{5g})、-N(R^{5a}) (R^{5g})、-N(R^{5g}) C(O) R^{5g}または-N(R^{5g}) S(O)₂R^{5g}であり、

R^{5d}は、それぞれ独立して水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは-L^{5f}-G^{5c}であり、

R^{5e}は、それぞれ独立して水素、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₁-C₁₀ハロアルキルまたは-L^{5e}-R^{5f}であり、

R^{5f}は、-CON(R^{5a}) (R^{5d})、-O-R^{5d}、-OC(O) R^{5d}、-CN、-C(O) R^{5d}、-CO₂H、-CO₂R^{5d}、-N(R^{5d}) C(O) N(R^{5d})₂、-S-R^{5d}、-S(O)₂R^{5d}、-S(O) R^{5d}、-SO₂N(R^{5a}) (R^{5d})、-N(R^{5a}) (R^{5d})、-N(R^{5d}) C(O) R^{5d}または-N(R^{5d}) S(O)₂R^{5d}であり、

R^{5g}は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは-L^{5h}-G^{5e}であり、

G^{5e}は、それぞれ独立してC₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、G^{5e}はハロゲン、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OH、-O-C₁-C₆アルキルおよび-O-C₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5f}は、4員から10員のヘテロシクリルであり、ここで、G^{5f}はハロゲン、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-O-C₁-C₆アルキルおよび-O-C₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

L^{5A}は、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₁-C₆アルキレンまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5A}は、1個、2個、3個または4個のハロゲンでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5B}は、結合、C₁-C₆アルキレンまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5B}は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5C}は、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₁-C₆アルキレンまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5C}は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

10

20

30

40

50

L^{5D} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 L^{5D} は、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5E} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5E} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5F} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5F} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5G} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5H} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、ここで、 L^{5H} は、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されている]。

【0014】

この開示は、治療有効量の本明細書に記載されている 1 種または複数の化合物またはこの薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは溶媒和物の塩を、1 種または複数の薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬品組成物にも関する。

【0015】

この開示は、開示されている化合物および／または塩の 1 種または複数、ならびに場合によって 1 種または複数の追加の治療剤を含む組成物（医薬品組成物を含める。）も対象とする。

【0016】

この開示は、開示の 1 種または複数の化合物および／または塩、ならびに場合によって 1 種または複数の追加の治療剤を含むキットも対象とする。

【0017】

この開示は、例えば、RNA ウイルス（HCV を含める。）の複製を阻害するための、HCV リボ核酸（RNA）ポリメラーゼ（C 型肝炎を含める。）を阻害することによって処置可能な疾患を処置するための化合物、塩、組成物および／またはキットの使用の方法も対象とする。

【0018】

この開示は、薬物を調製するための開示されている化合物および／または塩の 1 種または複数の使用も対象とする。該薬物は場合によって 1 種または複数の追加の治療剤を含むことができる。一部の実施形態において、該薬物は C 型肝炎を治療するのに有用である。

【0019】

該化合物、該化合物を含む組成物、この薬学的に許容される塩、溶媒和物または溶媒和物の塩、ならびに該化合物もしくはこれらの組成物を投与することによって状態および障害を処置または予防するための方法が、本明細書においてさらに記載されている。これらのおよび他の目的が、以下の段落においてさらに記載されている。これらの目的は、開示の範囲を狭くすると見なされるべきではない。

【0020】

この開示は、開示されている化合物および／または塩の 1 種または複数、ならびに場合によって 1 種または複数の追加の治療剤を含むキットも対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0021】

この詳細な記述は、開示されている実施形態、それらの原理、およびそれらの実際の適用を当業者に知らせることで、当業者がそれらの多数の形態における実施形態を、それら

10

20

30

40

50

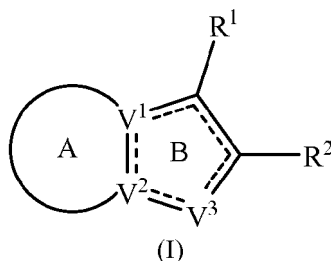
が特別な使用の要件に最も適当であり得るように適応および適用することができることだけを意図する。この記載およびその具体例は、例示の目的だけを意図する。この開示は、したがって、この特許出願に記載されている実施形態に限定されることなく、様々に改変することができる。

【0022】

本開示は、式 (I) の化合物およびこうした化合物を調製する方法を記載する

【0023】

【化5】



(I)

〔式中、A、B、R¹、R²、V¹、V²およびV³は、発明の要旨において上記に、および詳細な記述において下記に定義されている通りである〕。こうした化合物を含む組成物、ならびにこうした化合物および組成物を使用して状態および障害を処置するための方法も開示されている。

【0024】

各種実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、任意の置換基において、または記載されている化合物もしくは本明細書における任意の他の式において、1回より多く出現する可変物を含むことができる。各出現における可変物の定義は、別の出現のその定義に独立している。さらに、可変物の組合せは、こうした組合せが安定な化合物をもたらす場合のみ容認可能である。安定な化合物は、反応混合物から単離することができる化合物である。

【0025】

定義

明細書および添付の請求項において使用される場合、逆の記載がない限り、以下の用語は表示されている意味を有する。

【0026】

本明細書で使用される場合、特定の置換基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキレン、アルケニレン、アリール、シクロアルキルなど）において存在する炭素原子の数は、添字によって指定されることがある。例えば、「C₃アルキル」は3個の炭素のアルキル基を指し、「C₁—C₃アルキル」は1個から3個の炭素原子を有し得るアルキル基を指し、「C₁—C₆アルキレン」は、1個から6個の炭素のアルキレン基を指すなどである。

【0027】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素—炭素二重結合を含む直鎖または分枝の炭化水素鎖を意味する。「C₂—C₁₀アルケニル」という用語は、2—10個の炭素原子を含むアルケニル基を意味する。アルケニルの非限定的な例には、ブター-2、3-ジエニル、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニルおよび3-デセニルが含まれる。

【0028】

「アルケニレン」という用語は、直鎖または分枝鎖の炭化水素から誘導される二価の基を意味し、少なくとも1つの炭素—炭素二重を含む。「C₂—C₆アルケニレン」は、2—6個の炭素原子を含むアルケニレン基を意味する。アルケニレンの代表例には、これらに限定されないが、—C(=CH₂)—、—CH=CH—および—CH₂CH=CH—が含まれる。

【0029】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加されている、本明細書において定義されている通りのアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシが含まれる。

【0030】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、直鎖または分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば「C₁-C₁₀アルキル」は、1個から10個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を意味する。例えば「C₁-C₃アルキル」は、1個から3個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を意味する。アルキルの例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルが含まれる。

10

【0031】

「アルキレン」という用語は、直鎖または分枝の飽和炭化水素鎖から誘導される二価の基を意味する。アルキレンの例には、これらに限定されないが、-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- および -CH₂CH(CH₃)CH₂-が含まれる。

20

【0032】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。「C₂-C₁₀アルキニル」という用語は、2個から10個の炭素原子を含有するアルキニル基を意味する。アルキニルの代表例には、これらに限定されないが、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよび1-ブチニルが含まれる。

【0033】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、フェニルまたは二環式アリールを意味する。例えば、「C₆-C₁₀アリール」は、6個から10個の炭素原子を有し得るアリール基を指す。二環式アリールは、ナフチル、または単環式シクロアルキルに縮合されているフェニル、または単環式シクロアルケニルに縮合されているフェニルである。アリール基の非限定的な例には、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルが含まれる。アリール基は、非置換であってよいまたは置換されていてよく、二環式アリールは、二環式環系内に含有されている任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に付着されている。

30

【0034】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、-CN基を意味する。

【0035】

「シクロアルキル」または「シクロアルカン」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式、二環式または三環式のシクロアルキルを意味する。単環式シクロアルキルは、3個から8個の炭素原子、ゼロ個のヘテロ原子およびゼロ個の二重結合を含有する炭素環系である。単環系の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環に縮合されている単環式シクロアルキルである。三環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキルに縮合されている二環式シクロアルキルによって例証される。単環式または二環式のシクロアルキル環は、1つまたは2つのアルキレン架橋を含有することができ、それぞれが1個、2個または3個の炭素原子からなり、それぞれが該環系の2個の非隣接炭素原子を連結している。こうした架橋シクロアルキル環系の非限定的な例には、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビス

40

50

クロ [2, 2, 2] オクタン、ビシクロ [3, 2, 2] ノナン、ビシクロ [3, 3, 1] ノナン、ビシクロ [4, 2, 1] ノナン、トリシクロ [3, 3, 1, 0^{3, 7}] ノナン (オクタヒドロ-2, 5-メタノペンタレンまたはノルアダマンタン) およびトリシクロ [3, 3, 1, 1^{3, 7}] デカン (アダマンタン) が含まれる。単環式、二環式および三環式のシクロアルキルは非置換であってよいまたは置換されていてよく、該環系内に含有されている任意の置換可能な原子を介して親分子部分に付着されている。

【0036】

「シクロアルケニル」または「環状アルケン」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式または二環式の炭化水素環系を意味する。単環式シクロアルケニルは、4個、5個、6個、7個または8個の炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する。4員環系は1つの二重結合を有し、5員または6員環系は1つまたは2つの二重結合を有し、7員または8員環系は1つ、2つまたは3つの二重結合を有する。単環式シクロアルケニル基の代表例には、これらに限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが含まれる。二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルキル基に縮合されている単環式シクロアルケニル、または単環式シクロアルケニル基に縮合されている単環式シクロアルケニルである。単環式または二環式のシクロアルケニル環は1つまたは2つのアルキレン架橋を含有することができ、それぞれが1個、2個または3個の炭素原子からなり、それぞれが該環系の2個の非隣接炭素原子を連結している。二環式シクロアルケニル基の代表例には、これらに限定されないが、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3aH-インデン、オクタヒドロナフタレニルおよび1, 6-ジヒドロペンタレンが含まれる。単環式および二環式のシクロアルケニルは、該環系内に含有されている任意の置換可能な原子を介して親分子部分に付着されることができ、非置換であってよいまたは置換されていてよい。

【0037】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、Cl、Br、I またはFを意味する。

【0038】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個、2個、3個、4個、5個または6個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、本明細書において定義されている通りのアルキル基を意味する。「C₁-C₁₀ ハロアルキル」という用語は、1個、2個、3個、4個、5個または6個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、本明細書において定義されている通りのC₁-C₁₀ アルキル基を意味する。ハロアルキルの代表例には、これらに限定されないが、クロロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロ-3-フルオロペンチル、トリフルオロブチル (これに限定されないが、4, 4, 4-トリフルオロブチルなど) およびトリフルオロプロピル (これに限定されないが、3, 3, 3-トリフルオロプロピルなど) が含まれる。

【0039】

「ハロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個、2個、3個または4個のハロゲン原子によって置換されている、本明細書において定義されている通りのアルケニル基を指す。

【0040】

「ハロアルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個、2個、3個または4個のハロゲン原子によって置換されている、本明細書において定義されている通りのアルキニル基を指す。

【0041】

「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環を意味する。単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3員、4員、5員、6員、7員または8員環である。3員または4員環は、ゼロまた

10

20

30

40

50

は1つの二重結合ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、ゼロまたは1つの二重結合ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する。6員環は、ゼロ、1つまたは2つの二重結合ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する。7員および8員環は、ゼロ、1つ、2つまたは3つの二重結合ならびにO、NおよびSからなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する。単環式複素環の非限定的な例には、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル（これらに限定されないが、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イルを含める。）、テトラヒドロフラニル（これに限定されないが、テトラヒドロフラン-3-イルを含める。）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニルおよびトリチアニルが含まれる。二環式複素環は、フェニル基に縮合されている単環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合されている単環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合されている単環式複素環、または単環式複素環に縮合されている単環式複素環である。二環式複素環の非限定的な例には、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソリルおよび2, 3-ジヒドロ-1H-インドリルが含まれる。三環式複素環は、フェニル基に縮合されている二環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合されている二環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合されている二環式複素環、または単環式複素環に縮合されている二環式複素環によって例証される。単環式および二環式の複素環は、2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋、または1個、2個、3個もしくは4個の炭素原子の1つもしくは2つのアルキレン架橋、またはこれらの組合せを含有することができ、ここで、各架橋は該環系の2個の非隣接原子を連結している。こうした架橋複素環の非限定的な例には、オクタヒドロ-2, 5-エポキシペンタレン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル（2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イルを含める。）、ヘキサヒドロ-2H-2, 5-メタノシクロペンタ[6]フラン、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-メタノシクロペンタ[c]フラン、アダーアドマンタン（*admantane*）（1-アザトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン）およびオキサアダーアドマンタン（2-オキサトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン）が含まれる。単環式、二環式および三環式の複素環は非置換であってよいまたは置換されていてよく、該環内に含有されている任意の置換可能な炭素原子または任意の置換可能な窒素原子を介して親分子部分に接続されている。複素環における窒素および硫黄のヘテロ原子は場合によって酸化することができ、窒素原子は場合によって四級化することができる。「N-ヘテロシクリル」という用語は、窒素原子を介して親分子部分に付着されている窒素含有複素環基を指す。

【0042】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは5員または6員環である。5員環は2つの二重結合を含有する。5員環は、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含有することができる、または1個、2個、3個もしくは4個の窒素原子および場合によって1つの酸素または1つの硫黄原子を含有することができる。6員環は、3つの二重結合および1個、2個、3個または4個の窒素原子を含有する。単環式ヘテロアリールの代表例には、これらに限定されないが、フラニル（これに限定されないが、フラン-2-イルを含める。）、イミダゾリル（これに限定されないが、1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

ー1ーイルを含める。)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1, 3-オキサゾリル、ピリジニル(例えばピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル)、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1, 3-チアゾリル、チエニル(これらに限定されないが、チエン-2-イル、チエン-3-イルを含める。)、トリアゾリルおよびトリアジニルが含まれる。二環式ヘテロアリールは、フェニルに縮合されている単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルキルに縮合されている単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルケニルに縮合されている単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロアリールに縮合されている単環式ヘテロアリール、または単環式複素環に縮合されている単環式ヘテロアリールからなる。二環式ヘテロアリール基の非限定的な例には、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾリル、フロ[3, 2-c]ピリダジニル、フロ[3, 2-d]ピリミジニル、フロ[2, 3-b]ピラジニル、フロ[2, 3-c]ピリダジニル、フロ[2, 3-d]ピリミジニル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、フロ[2, 3-b]ピリジン、イミダゾ[2, 1-b]オキサゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾリル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾリル、イミダゾ[1, 2-d][1, 2, 4]チアジアゾリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジニル、ピリドイミダゾリル、キノリニル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イルおよび5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イルが含まれる。単環式および二環式のヘテロアリール基は、置換または非置換であってよく、該環系内に含有されている任意の置換可能な炭素原子または任意の置換可能な窒素原子を介して親分子部分に接続されている。

【0043】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用される場合、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

【0044】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を意味する。

【0045】

「オキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、=O基を意味する。

【0046】

「チオキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、=S基を意味する。

【0047】

置換基は、これが、1個または複数の水素原子に結合されている少なくとも1つの炭素原子または窒素原子を含む場合、「置換可能」である。したがって、例えば、水素、ハロゲンおよびシアノはこの定義内に入らない。加えて、こうした原子を含有するヘテロシクリル中の硫黄原子は、1個または2個のオキシ置換基で置換可能である。

【0048】

置換基が「置換されている」と記載されている場合、非水素基が置換基の炭素または窒素上の水素基の場所にある。したがって、例えば、置換されているアルキル置換基は、少なくとも1つの非水素基がアルキル置換基上の水素基の場所にあるアルキル置換基である。例示すると、モノフルオロアルキルはフルオロ基で置換されているアルキルであり、ジフルオロアルキルは2個のフルオロ基で置換されているアルキルである。置換基上で1つより多い置換がある場合、各非水素基は同一でよいまたは異なっていてよい(別段に明記されていない限り)ことが認識されるべきである。

【0049】

置換基が「場合によって置換されている」と記載されている場合、置換基は(1)置換

10

20

30

40

50

されていない、または(2)置換されているのいずれか一方であってよい。置換基が特定の数までの非水素基で場合によって置換されていると記載されている場合、その置換基は(1)置換されていない、または(2)その特定の数までの非水素基によって、または置換基上における最大数までの置換可能な位置のいずれか一方、どちらでも少ない方によって置換されている。したがって、例えば、置換基が最大3個の非水素基で場合によって置換されているヘテロアリアルとして記載されている場合、3個未満の置換可能な位置を有する任意のヘテロアリアルは、ヘテロアリアルが置換可能な位置を有するのと最大でも同じ数の非水素基によって場合によって置換されている。例示すると、テトラゾリル(1つだけの置換可能な位置を有する。)は、最大1個の非水素基で場合によって置換されている。さらに例示すると、アミノ窒素が最大2個の非水素基で場合によって置換されていると記載されている場合、第1級アミノ窒素は最大2個の非水素基で場合によって置換されており、一方第2級アミノ窒素は最大でも1個の非水素基で場合によって置換されている。

10

【0050】

この特許出願は、「置換基」および「基」という用語を互換的に使用する。

【0051】

接頭辞「ハロ」は、接頭辞が付されている置換基が1個または複数の独立して選択されるハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、ハロアルキルは、少なくとも1個の水素基がハロゲン基で置き換えられているアルキル置換基を意味する。ハロアルキルの例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフル

20

【0052】

接頭辞「ペルハロ」は、接頭辞が付されている置換基上のあらゆる水素基が、独立して選択されるハロゲン基で置き換えられていること、即ち、置換基上の各水素基がハロゲン基で置き換えられていることを示す。全てのハロゲン基が同一である場合、接頭辞は通常、ハロゲン基を同定する。したがって、例えば、「ペルフルオロ」という用語は、接頭辞が付されている置換基上のあらゆる水素基がフッ素基で置換されていることを意味する。例示すると、「ペルフルオロアルキル」という用語は、フッ素基が各水素基の場所にある

30

【0053】

多構成成分置換基に付されている接頭辞は、第1の構成成分だけに適用される。例示すると、「アルキルシクロアルキル」という用語は、2種の構成成分アルキルおよびシクロアルキルを含有する。したがって、 C_1-C_6 -アルキルシクロアルキル上の接頭辞 C_1-C_6 -は、アルキルシクロアルキルのアルキル構成成分が1個から6個の炭素原子を含有することを意味し、接頭辞 C_1-C_6 -はシクロアルキル構成成分を説明していない。さらに例示すると、ハロアルコキシアルキル上の「ハロ」という接頭辞は、アルコキシアルキル置換基のアルコキシ構成成分だけが1個または複数のハロゲン基で置換されていることを示す。ハロゲン置換がアルキル構成成分上に別法としてまたは追加として出現することができる場合、置換基は、代わりに、「ハロアルコキシアルキル」よりむしろ「ハロゲン置換アルコキシアルキル」として記載されており、最終的に、ハロゲン置換がアルキル構成成分上にだけ出現することができる場合、置換基は、代わりに、「アルコキシハロアルキル」として記載されている。

40

【0054】

置換基が、ある群から「独立して選択される」と記載されている場合、各置換基は、他から独立して選択される。各置換基は、したがって、他の置換基と同一でよいまたは異なっていてよい。

【0055】

置換基を記載するために言葉が使用される場合、置換基の最右に記載されている構成成

50

分は、遊離原子価を有する構成成分である。

【0056】

置換基を記載するために化学式が使用される場合、式の左側の破線は、遊離原子価を有する置換基の部分を示す。

【0057】

描写されている化学構造の2個の他の元素との間の連結元素を記載するために化学式が使用される場合、置換基の最左の破線は、描写されている構造における左の元素に結合されている置換基の部分を示す。最右の破線は、他方で、描写されている構造における右の元素に結合されている置換基の部分を示す。例示すると、描写されている化学構造がX-L-Yであり、Lが-C(O)-N(H)-と記載されている場合、化学物質はX-C(O)-N(H)-Yである。

10

【0058】

化合物

式(I)の化合物は本明細書に記載されている通りである。

【0059】

式(I)の化合物中の可変基の特定の値は以下の通りである。こうした値は、本明細書において定義されている他の値、定義、請求項または実施形態に適切な場合に使用することができる。

【0060】

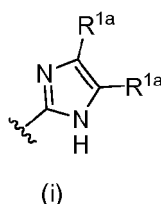
R¹は式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)であってよい。特定の実施形態において、R¹は(i)であり、式中、R^{1a}は本明細書において定義されている通りである。例えば、R¹が(i)である場合、R^{1a}は水素、C₁-C₃アルキル(例えば、メチル)、C₁-C₃ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)またはハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブromo)である。特定の実施形態において、一方のR^{1a}はメチルであり、例えば、一方のR^{1a}がメチルであり、他方のR^{1a}は水素である。他の実施形態において、両方のR^{1a}はメチルである。特定の実施形態において、両方のR^{1a}は水素である。

20

【0061】

【化6】

30



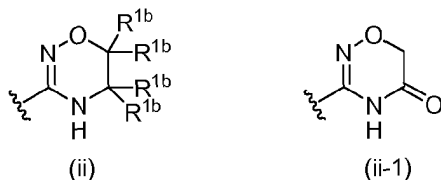
【0062】

特定の実施形態において、R¹は(ii)であり、式中、R^{1b}は本明細書において定義されている通りである。例えば、R¹が(ii)である場合、R^{1b}は、水素、C₁-C₃アルキル(例えば、メチル)、C₁-C₃ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)またはハロゲン(例えば、フルオロ)であり、ここで、2つのジェミナルなR^{1b}は一緒になって、式(ii-1)における通り、場合によってオキソである。特定の実施形態において、R^{1b}はそれぞれ水素である。

40

【0063】

【化 7】



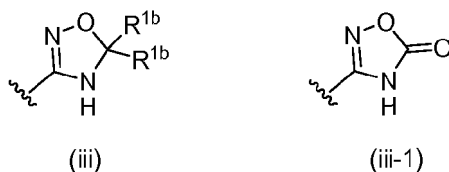
【0064】

特定の実施形態において、 R^1 は (i i i) であり、式中、 R^{1b} は本明細書において定義されている通りである。例えば、 R^1 が (i i i) である場合、 R^{1b} は、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）もしくはハロゲン（例えば、フルオロ）であり、または2つのジェミナルな R^{1b} は一緒になって、式 (i i i - 1) における通り、オキソである。特定の実施形態において、一方の R^{1b} は、メチル、エチルまたはプロピルであり、他方の R^{1b} は水素である。他の実施形態において、両方の R^{1b} はメチルである。特定の実施形態において、両方の R^{1b} は水素である。

10

【0065】

【化 8】



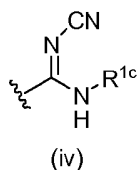
20

【0066】

特定の実施形態において、 R^1 は (i v) であり、式中、 R^{1c} は本明細書において定義されている通りである。例えば、 R^1 が (i v) である場合、 R^{1c} はメチルである。

【0067】

【化 9】



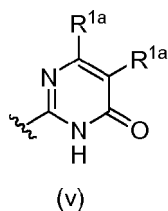
30

【0068】

特定の実施形態において、 R^1 は (v) であり、式中、 R^{1a} は本明細書において定義されている通りである。例えば、 R^1 が (v) である場合、 R^{1a} は水素である。

【0069】

【化 10】



40

【0070】

R^2 は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニルまたは $L^{2A}-G^{2a}$ であってよく、ここで、 L^{2A} および G^{2a} は本明細書に記載され

50

ている通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $L^{2A} - G^{2a}$ であり、ここで、 L^{2A} は結合であり、 G^{2a} は場合によって置換されている $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5員から10員のヘテロアリールである。例えば、 L^{2A} が結合である特定の実施形態において、 G^{2a} は R^{20} で置換されているフェニルであり、ここで、 R^{20} はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）； $C_1 - C_{10}$ アルキル； $C_2 - C_{10}$ アルケニル（例えば、ヘキサ-1-エニル）； $C_2 - C_{10}$ アルキニル； $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル； $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル；または $C_2 - C_{10}$ ハロアルキニルである。特別な実施形態には、 G^{2a} が4位において、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）； $C_1 - C_{10}$ アルキル； $C_2 - C_{10}$ アルケニル（例えば、ヘキサ-1-エニル）； $C_2 - C_{10}$ アルキニル； $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル； $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル；または $C_2 - C_{10}$ ハロアルキニルで置換されているフェニルである化合物が含まれる。

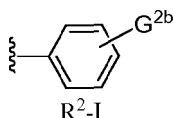
10

【0071】

L^{2A} が結合である実施形態において、 G^{2a} は、 G^{2b} で置換されているフェニルであり（即ち、 R^2 は

【0072】

【化11】

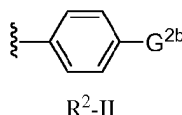


20

である。)、 G^{2b} は本明細書において定義されている通りである。特定の実施形態において、例えば、 R^2 は $R^2 - II$ であり、

【0073】

【化12】



式中、 G^{2b} はフェニル、ピリジルまたはチオフェニルであり、ここで、 G^{2b} は、本明細書に記載されている通り場合によって置換されている。例えば、 G^{2b} は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $O-H$ 、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $O-C_1 - C_6$ アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- NH_2 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $-C(O)OC_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい。特定の実施形態において、 R^2 は $R^2 - II$ であり、式中、 G^{2b} はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $O-H$ （例えば、 CH_2OH ）、 $-O-C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロブチル）、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $O-C_1 - C_3$ アルキル（例えば、 CH_2OCH_3 ）、 $C(O)H$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- NH_2 （例えば、 CH_2NH_2 ）、 $-NH_2$ または $-C(O)OC_1 - C_3$ アルキル（例えば、 $C(O)OEt$ ）で場合によって置換されているフェニルである。

30

40

【0074】

実施形態において、 R^2 は $R^2 - II$ であり、 G^{2b} はハロゲン（例えば、フルオロ）または $-O-C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メトキシ）で場合によって置換されているピリジン-3-イルである。 G^{2b} には、これらに限定されないが、6-ピリジン-3-イル、フルオロピリジン-3-イルおよび6-メトキシピリジン-3-イルが含まれる。

【0075】

実施形態において、 R^2 は $R^2 - II$ であり、 G^{2b} はハロゲン（例えば、フルオロ）

50

で場合によって置換されているピリジン-4-イルである。 G^{2b} には、これらに限定されないが、ピリジン-4-イルおよび2-フルオロピリジン-4-イルが含まれる。

【0076】

実施形態において、 R^2 は R^2-I であり、 G^{2b} はチオフェン-2-イルである。

【0077】

実施形態において、 R^2 は $R-I$ であり、 G^{2b} は、 $C(O)H$ で場合によって置換されているチオフェン-3-イルである。 G^{2b} には、これらに限定されないが、チオフェン-3-イルおよび2-ホルミルチオフェン-3-イルが含まれる。

【0078】

実施形態において、 R^2 は R^2-I であり、 G^{2b} はインドール-5-イルである。

10

【0079】

実施形態において、 R^2 は R^2-I であり、 G^{2b} はベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)である。

【0080】

実施形態において、 R^2 は R^2-I であり、 G^{2b} はフラン-2-イルである。

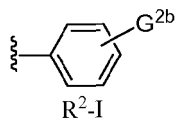
【0081】

L^{2A} が結合である特定の実施形態において、 G^{2a} は G^{2b} で置換されているフェニルであり(即ち、 R^2 は

【0082】

【化13】

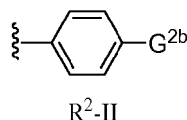
20



である。) 、 G^{2b} は本明細書において定義されている通りである。特定の実施形態において、例えば、 R^2 は R^2-I であり、

【0083】

【化14】



30

式中、 G^{2b} は C_3-C_{10} シクロアルキルおよび3員から10員のヘテロシクリルであり、ここで、 G^{2b} は本明細書に記載されている通り場合によって置換されている。例えば、 G^{2b} は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_{10} アルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_6$ アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル- $C(O)OC_1-C_6$ アルキル、フェニルまたはピリジルで置換されていてよい。特定の実施形態において、 R^2 は、 G^{2b} が C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル)、フェニルまたはピリジルで場合によって置換されているシクロプロピル、ピロリジニルまたはモルホリニルである R^2-I である。

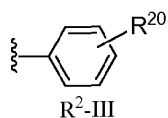
40

【0084】

L^{2A} が結合である特定の実施形態において、 G^{2a} は、 R^{20} で置換されているフェニルであり(即ち、 R^2 は

【0085】

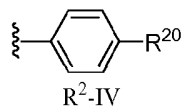
【化 1 5】



である。)。実施形態において、 R^2 は $R^2 - I V$ である。

【0086】

【化 1 6】



10

$R^2 - I V$ に従った実施形態には、 R^{20} が水素、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）； $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、エチル、ブチル、 n -ヘキシル、 n -オクチル）； $C_2 - C_{10}$ アルケニル（例えば、ブター 1-エニル、ヘキサー 1-エニル、オクター 1-エニル）； $C_2 - C_{10}$ アルキニル（例えば、ブター 1-イニル、ヘキサー 1-イニル、オクター 1-イニル）； $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロブチル、トリフルオロヘキシル）； $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル；または $C_2 - C_{10}$ ハロアルキニルである化合物が含まれる。

【0087】

20

$R^2 - I I I$ および $R^2 - I V$ に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、 R^{2a} が水素または $C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり、 R^{2b} が G^{2b} であり、 G^{2b} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 $R^2 - I V$ に従った特別な実施形態には、 R^{20} が $-N(H)(G^{2b})$ であり、ここで、 G^{2b} がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1 - C_3$ ハロアルキル（例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ）、シアノまたはヒドロキシルで場合によって置換されているフェニルである化合物が含まれる。例えば G^{2b} には、これらに限定されないが、3, 4-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、3-ジフルオロメトキシフェニル、3-シアノフェニルおよび 2, 4-ジクロロフェニルが含まれる。

30

【0088】

$R^2 - I I I$ および $R^2 - I V$ に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、 R^{2a} が水素または $C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり、 R^{2b} が G^{2b} であり、 G^{2b} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 $R^2 - I V$ に従った特別な実施形態には、 R^{20} が $-N(H)(G^{2b})$ であり、ここで、 G^{2b} がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1 - C_3$ ハロアルキル（例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ）、シアノまたはヒドロキシルで場合によって置換されている $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである化合物が含まれる。例えば G^{2b} には、これらに限定されないが、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

40

【0089】

$R^2 - I I I$ および $R^2 - I V$ に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、 R^{2a} が水素または $C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり、 R^{2b} がアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキルまたは $-L^{2c}-R^{2c}$ であり、 L^{2c} および R^{2c} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 L^{2c} は $C_1 - C_3$ アルキレン（例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2 ）であり、 R^{2c} は $-O-R^{2d}$ であり、ここで、 R^{2d} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキレン- OH である。

【0090】

$R^2 - I I I$ および $R^2 - I V$ に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(R^{2a})(R^{2b})$

50

^b) であり、 R^{2a} が水素または C_1-C_3 アルキル (例えば、メチル) であり、 R^{2b} が $-L^{2c}-G^{2b}$ であり、 L^{2c} および R^{2c} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 L^{2c} は C_1-C_3 アルキレン (例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2) であり、 G^{2b} は C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2b} は、 C_1-C_{10} アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキルまたは $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルで場合によって置換されている。

【0091】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(H)(G^{2b})$ であり、ここで、 G^{2b} がハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、 $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル (例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ)、シアノまたはヒドロキシルで場合によって置換されている C_3-C_{10} シクロアルキルである化合物が含まれる。例えば G^{2b} には、これらに限定されないが、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

10

【0092】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(CH_3)(G^{2b})$ であり、ここで、 G^{2b} が場合によって置換されているフェニルである化合物が含まれる。

【0093】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-N(H)(G^{2b})$ であり、ここで、 G^{2b} が 5 員から 10 員のヘテロアリール (例えば、インドリル) である化合物が含まれる。

20

【0094】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-O-R^{2b}$ であり、ここで、 R^{2b} が G^{2b} または $-L^{2c}-G^{2b}$ であり、ここで、 L^{2c} が C_1-C_3 アルキレン (例えば、 CH_2) であり、 G^{2b} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 R^{2-IV} に従った特別な実施形態には、 R^{20} が $-O-L^{2c}-G^{2b}$ であり、式中、 L^{2c} が C_1-C_3 アルキレン (例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2) であり、 G^{2b} がハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、 C_1-C_{10} アルキル (例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、ヘキシル)、シアノまたは $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル (例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ) で場合によって置換されているフェニルである化合物が含まれる。

30

【0095】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-O-G^{2b}$ または $-O-L^{2c}-G^{2b}$ であり、ここで、 L^{2c} が C_1-C_3 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、 G^{2b} がシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル) またはシクロアルケニル (例えば、シクロヘキセニル) であり、ここで、 G^{2b} は本明細書において定義されている通りに場合によって置換されていてよい化合物が含まれる。

【0096】

R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-O-R^{2b}$ であり、ここで、 R^{2b} が水素または C_1-C_{10} アルキル (例えば、メチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、イソプロピル、*n*-ヘキシル) または $L^{2c}-R^{2c}$ であり、ここで、 L^{2c} が C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 $-(CH_2)_3-$) であり、 R^{2c} が CO_2 (C_1-C_3 アルキル) または $-OC(O)C_1-C_3$ アルキルである化合物が含まれる。

40

【0097】

R^{2-III} および R^{2-IV} に従った実施形態には、 R^{20} が $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、ここで、 R^{2b} が G^{2b} であり、 G^{2b} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれる。 R^{2-IV} に従った特別な実施形態には、 R^{20} が $-C(=CH_2)G^{2b}$ であり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_{10} アルキル (例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、ヘキシル) または $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル (例えば、ジフルオロ

50

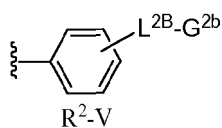
メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ)で場合によって置換されているフェニルまたはインドリルである化合物が含まれる。

【0098】

L^{2A} が結合である特定の実施形態において、 G^{2a} は $L^{2B}-G^{2b}$ で置換されているフェニルである(即ち、 R^2 は

【0099】

【化17】

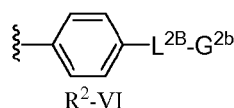


10

である。)。実施形態において、 R^2 は R^2-VI である。

【0100】

【化18】



R^2-V および R^2-VI に従った実施形態には、 L^{2B} が C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$)または C_2-C_6 アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$)であり、 G^{2b} が C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、 C_6-C_{10} アリール、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_6$ アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1-C_6$ アルキルおよび G^{2c} からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されている化合物が含まれる。

20

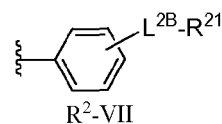
30

【0101】

L^{2A} が結合である特定の実施形態において、 G^{2a} は $L^{2B}-R^{21}$ で置換されているフェニルである(即ち、 R^2 は

【0102】

【化19】

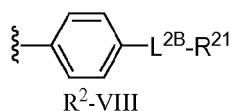


40

R^2-VII である。)。実施形態において、 R^2 は R^2-VIII である。

【0103】

【化20】



R^2-VII および R^2-VIII に従った実施形態には、 L^{2B} が C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$)であり、 R^{21} が $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})$ (

50

R^{2b})、 $-O-R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-S-R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-SO_2N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $N(R^{2a})C(O)O(R^{2b})$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、ここで、 R^{2a} が水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{2b} が水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキルまたは $-L^{2c}-G^{2b}$ であり、ここで、 $-L^{2c}-G^{2b}$ がベンジルである化合物が含まれる。

【0104】

特定の実施形態において、 R^2 は $L^{2A}-G^{2a}$ であり、式中、 L^{2A} は C_2 アルキニルであり、 G^{2a} は場合によって置換されている C_6-C_{10} アリールまたは 5 員から 10 員のヘテロアリールである。

10

【0105】

例証的な R^2 部分が下記表 1 に示されている。

【0106】

【表 1】

表 1

R2	R2
フェニル	4- [(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]フェニル
4-フルオロフェニル	4-(1H-インドール-4-イルアミノ)フェニル
4-メトキシフェニル	4-(モルホリン-4-イル)フェニル
4-アニリノフェニル	4-(1-フェニルビニル)フェニル
3'-エチルビフェニル-4-イル	4-{メチル[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]アミノ}フェニル
3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-4-イル	4-[(E)-2-(4-メチルフェニル)ビニル]フェニル
2'-メトキシビフェニル-4-イル	4-[(1E)-ヘプタ-1-エン-1-イル]フェニル
3'-メチルビフェニル-4-イル	(4-メトキシフェニル)ビニル]フェニル
4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル	4-[1-(1H-インドール-3-イル)ビニル]フェニル
4-(2-ホルミル-3-チエニル)フェニル	4-[2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル]フェニル
2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル	(4-フルオロフェニル)ビニル]フェニル
2'-フルオロ-5'-メチルビフェニル-4-イル	4-[(1Z)-プロパ-1-エン-1-イル]フェニル
3'-イソプロピルビフェニル-4-イル	4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)フェニル
2'-クロロビフェニル-4-イル	4-[1-(3,5-ジメチルフェニル)ビニル]フェニル
4'-メチルビフェニル-4-イル	4-[(1E)-オクタ-1-エン-1-イル]フェニル
2'-(メトキシメチル)ビフェニル-4-イル	4-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル]フェニル
3',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル	4-{1-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]ビニル}フェニル
2'-フルオロビフェニル-4-イル	4-[(E)-2-フェニルビニル]フェニル
4'-クロロビフェニル-4-イル	4-[(1E)-3-フェニルプロパ-1-エン-1-イル]フェニル
2'-イソプロピルビフェニル-4-イル	4-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)フェニル
5'-クロロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル	4-[(1E)-プロパ-1-エン-1-イル]フェニル
3',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル	4-(ピロリジン-1-イル)フェニル
4'-フルオロビフェニル-4-イル	4-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル}フェニル
4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル	4-(イソブチルアミノ)フェニル
3'-シアノビフェニル-4-イル	4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェニル
4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル	4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]フェニル
3'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-4-イル	4-[(3-メチルブチル)アミノ]フェニル
4-(2-チエニル)フェニル	4-(シクロペンチルアミノ)フェニル
5'-フルオロ-2'-メチルビフェニル-4-イル	4-[(2-チエニルメチル)アミノ]フェニル
4-(1H-インドール-5-イル)フェニル	4-{[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ}フェニル
4-(ピリジン-4-イル)フェニル	4-(ベンジルアミノ)フェニル
2'-メチルビフェニル-4-イル	4-[(2-エチルブチル)アミノ]フェニル
4-(3-チエニル)フェニル	4-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]フェニル
2'-ニトロビフェニル-4-イル	4-(ブチルアミノ)フェニル
3'-クロロビフェニル-4-イル	4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル

10

20

30

40

R2	R2
4'-ホルミルビフェニル-4-イル	4-[(2-フリルメチル)アミノ]フェニル
4-(1E)-ヘキサ-1-エン-1-イル]フェニル	4-[(3-フルオロベンジル)アミノ]フェニル
4'-(アミノメチル)ビフェニル-4-イル	4-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}フェニル
4'-アミノビフェニル-4-イル	4-(イソプロピルアミノ)フェニル
3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル	4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル
3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル	4-(シクロヘキシルアミノ)フェニル
5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル	4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニル
エチル 4'-ビフェニル-2-カルボキシレート	4-(1-フェニルエチル)フェニル
4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル	4-オクチルフェニル
4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル	4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}フェニル
3'-フルオロビフェニル-4-イル	4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル
3'-メトキシビフェニル-4-イル	4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル
4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェニル	4-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]フェニル
4-{3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}フェニル	4-ヘプチルフェニル
4-[(3-シアノフェニル)アミノ]フェニル	4-[3-(モルホリン-4-イル)-3-オキソプロピル]フェニル
4-[(3-クロロフェニル)アミノ]フェニル	4-(2-フェニルエチル)フェニル
4-[(ペンタフルオロフェニル)アミノ]フェニル	4-プロピルフェニル
4-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル	4-(3-フェニルプロピル)フェニル
4-(1-フェニルエトキシ)フェニル	4-ベンジルフェニル
エチル 2-(4-フェノキシ)プロパノエート	4-(3,3'-ジメチルブチル)フェニル
4-イソプロポキシフェニル	4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル
4-[(4-tert-ブチルベンジル)オキシ]フェニル	4-シクロプロピルフェニル
(4-フェノキシ)酢酸エチル	4-(シクロブチルメチル)フェニル
4-(2-フェニルエトキシ)フェニル	4-(2,2'-ジメチルプロピル)フェニル
エチル 4-(4-フェノキシ)ブタノエート	4-{[ベンジル(メチル)アミノ]メチル}フェニル
エチル 5-(4-フェノキシ)ペンタノエート	4-(シクロペンチルメチル)フェニル
4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル	4-(5-アセチル-2-チエニル)フェニル
4-(シクロブチルオキシ)フェニル	4-ブチルフェニル
4-[(3-シアノベンジル)オキシ]フェニル	tert-ブチル[2-(4-フェニル)エチル]カルバメート
4-(シクロヘキサ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル
4-{[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル	tert-ブチル 3-(4-フェニル)プロパノエート
4-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル	4-(シクロヘキシルメチル)フェニル
4-[(3-シアノフェニル)アミノ]フェニル	4-(2-フリル)フェニル
4[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェニル	2'-アミノビフェニル-4-イル
4-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]フェニル	4-(4-メチル-3-チエニル)フェニル

10

20

30

40

【0107】

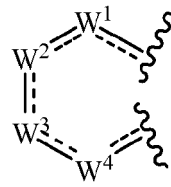
実施形態において、AおよびBは一緒になって二環式ヘテロアリールである。

【0108】

実施形態において、Aは式(vi)または式(vii)であり、

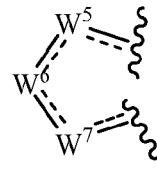
【0109】

【化 2 1】



(vi)

または

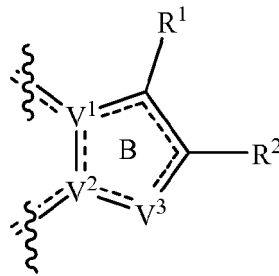


(vii)

式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 および W^7 は本明細書に記載されている通り
であり、Bは

【0 1 1 0】

【化 2 2】



20

であり、式中、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 R^1 および R^2 は本明細書に記載されている通りであ
り、

【0 1 1 1】

【化 2 3】

=====

は単結合または二重結合である。

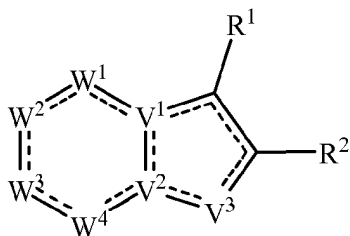
【0 1 1 2】

実施形態において、AおよびBは一緒になって式(viii)または式(ix)

30

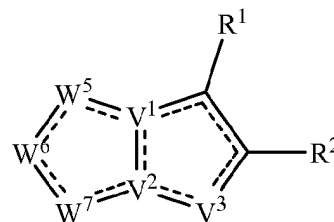
【0 1 1 3】

【化 2 4】



(viii)

または



(ix)

40

の二環式ヘテロアリアルである。

【0 1 1 4】

実施形態において、AおよびBは一緒になって式(viii)の二環式ヘテロアリアル
であり、式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 V^1 、 V^2 および V^3 は本明細書に記載されて
いる通りである。

【0 1 1 5】

式(viii)を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれC
 R^6 、 $C R^5$ 、 $C R^4$ 、 $C R^3$ であり、 V^1 および V^2 はそれぞれCであり、 V^3 はN R
 ^{7} 、OまたはSである。

【0 1 1 6】

50

式 (v i i i) の実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 および V^2 はそれぞれ C であり、 V^3 は NR^7 または O である。

【0117】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 および V^2 はそれぞれ C であり、 V^3 は O である (即ち、ベンゾフラニル)。

【0118】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 および V^2 はそれぞれ C であり、 V^3 は NR^7 である (即ち、インドリル)。

10

【0119】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 は N であり、 V^2 は C であり、 V^3 は CR^7 、 NR^7 、N、O または S である。

【0120】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 は N であり、 V^2 は C であり、 V^3 は CR^7 である (即ち、インドリジニル)。

【0121】

20

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 は C であり、 V^2 は N であり、 V^3 は CR^7 または N である。

【0122】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 は C であり、 V^2 は N であり、 V^3 は CR^7 である (即ち、インドリジニル)。

【0123】

式 (v i i i) を含めた実施形態において、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ CR^6 、 CR^5 、 CR^4 、 CR^3 であり、 V^1 は C であり、 V^2 は N であり、 V^3 は N である (即ち、ピラゾロ [1, 5- α] ピリジニル)。

30

【0124】

実施形態において、A および B は一緒になって式 (i x) の二環式ヘテロアリアルであり、式中、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 V^1 、 V^2 および V^3 は本明細書に記載されている通りである。

【0125】

式 (i x) を含めた実施形態において、 W^5 および W^6 はそれぞれ CR^6 および CR^5 であり、 W^7 は O または S であり、 V^1 は N であり、 V^2 は C であり、 V^3 は N、O または S である。

【0126】

40

式 (i x) を含めた実施形態において、 W^5 および W^6 はそれぞれ CR^6 および CR^5 であり、 W^7 は O であり、 V^1 は N であり、 V^2 は C であり、 V^3 は N である (即ち、イミダゾ [2, 1-b] オキサゾリル)。

【0127】

式 (i x) を含めた実施形態において、 W^5 および W^6 はそれぞれ CR^6 および CR^5 であり、 W^7 は S であり、 V^1 は N であり、 V^2 は C であり、 V^3 は N である (即ち、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル)。

【0128】

R^3 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲン、 $-OC_1-C_3$ アルキルまたは $-OC_1-C_3$ ハロアルキルであってよい。特定の実施形態において

50

、 R^3 は水素である。

【0129】

R^6 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲン、 $-OC_1-C_3$ アルキルまたは $-OC_1-C_3$ ハロアルキルであってよい。特定の実施形態において、 R^6 はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）である。特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

【0130】

R^7 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであってよい。特定の実施形態において、 R^7 は水素である。

【0131】

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ 、 $L^{4A}-OH$ 、1個または2個のアルキルハロゲンで場合によって置換されている5員ヘテロアリール、5員複素環または $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であってよい。特定の実施形態において、 R^4 は水素である。特定の実施形態において、 R^4 は $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、式中、 R^{4a} は C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）である。特定の実施形態において、 R^4 は CH_3 である。例えば、 R^{4a} が CH_3 である特定の実施形態において、 R^{40} は水素； C_1-C_{10} アルキル（例えば、エチル、プロピル、イソブチル、イソペンチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、4-メチルペンチル）；2個のヒドロキシ置換基で置換されている C_1-C_{10} アルキル（例えば、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル）； C_2-C_{10} アルケニル（例えば、アリル、3-メチルブタ-2-エニル、4-メチルペンタ-3-エニル）； C_1-C_{10} ハロアルキル（例えば、3-フルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル）；または C_2-C_{10} ハロアルケニル（例えば、5, 6, 6-トリフルオロヘキサ-5-エニル）である。

【0132】

特定の実施形態において、 R^{4a} は CH_3 であり、 R^{40} は $-L^{4A}-R^{4c}$ であり、 L^{4A} は C_2-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、 $CH_2C(H)(CH_3)$ ）であり、 R^{4c} は $-O-R^{4b}$ であり、ここで、 R^{4b} は水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、プロピル、ペンチル）であり、または R^{4c} は $-O-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ （例えば、 $-O-SiMe_2t-Bu$ ）であり、または R^{4c} は R^{4b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、プロピル、ペンチル）である $-S-R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、プロピル、ペンチル）である $-N(R^{4b})_2$ であり、または R^{4c} は各 R^{4b} が独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-OC(O)R^{4b}$ であり、または R^{4c} は各 R^{4b} が独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-N(R^{4b})C(O)R^{4b}$ である。

【0133】

特定の実施形態において、 R^{4a} は CH_3 であり、 R^{40} は $-L^{4A}-R^{4c}$ であり、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、5-メチルヘキシル）であり、 R^{4c} はシアノであり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-C(O)N(R^{4b})_2$ であり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-C(O)N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-S(O)R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-S(O)_2R^{4b}$ であり、また

10

20

30

40

50

は R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-SO_2N(R^{4b})_2$ であり、または R^{4c} は R^{4b} が水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-CO_2R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-C(NO_2)N(R^{4b})_2$ であり、または R^{4c} は R^{4b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-C(O)R^{4b}$ であり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して水素もしくは C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-C(O)C(OH)(R^{4b})_2$ であり、または R^{4c} は R^{4b} がそれぞれ独立して C_1-C_6 アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_2CH_3 ）である $-P(O)(OR^{4b})_2$ である。

10

【0134】

特定の実施形態において、 R^4 は $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、ここで、 R^{4a} は C_1-C_3 アルキル（例えば、 CH_3 ）であり、 R^{40} は $-L^{4A}-G^{4a}$ であり、ここで、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 G^{4a} は本明細書において定義されている通りである。例えば、特定の実施形態において、 R^{4a} は CH_3 であり、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 G^{4a} は場合によって置換されている C_3-C_{12} シクロアルキル； C_6-C_{12} アリール；3員から12員のヘテロシクリル；または5員から12員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^{4a} は CH_3 であり、 L^{4A} は C_1-C_3 アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ ）であり、 G^{4a} は $L^{4C}-G^{4b}$ で置換されている5員から6員のヘテロアリールであり、ここで、 L^{4C} は結合であり、 G^{4b} は場合によって置換されている C_6-C_{10} アリール、5員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールである。例えば、 L^{4C} が結合である場合、 $G^{4a}-L^{4C}-G^{4b}$ は $G^{4a}-G^{4b}$ である。実施形態において、 G^{4a} は C_3-C_8 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、2, 2-ジフロロシクロプロパー-1-イル、シクロペンチル、シクロヘキシル）； C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ナフチル）；4から8員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、1, 1-ジオキサテトラヒドロチエフェン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリン-4-イル、5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル）；または5員から10員のヘテロアリール（例えば、1H-テトラゾール-5-イル、2-アミノチアゾール-4-イル、2-ブロモチアゾール-5-イル、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-5-イル、ピロール-1-イル、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル）である。特別な実施形態において、 G^{4a} は、 $L^{4C}-G^{4b}$ で場合によって置換されている5員から6員のヘテロアリールであり、ここで、 L^{4C} は結合であり、 G^{4b} は場合によって置換されている C_6-C_{10} アリール、5員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールである。特別な実施形態において、 G^{4a} は、2位において G^{4b} で置換されているチアゾール-5-イル（即ち、

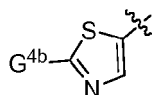
20

30

40

【0135】

【化25】



50

）である。例えば、 L^{4C} が結合である場合、 $G^{4a}-G^{4b}$ には、これらに限定されないが、2-（1H-インドール-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（1H-インドール-6-イル）チアゾール-5-イル；2-（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（1H-インダゾール-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（インドリン-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）チアゾール-4-イル；（2-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）チアゾール-5-イル）；2-（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）チアゾール-5-イル；2-フェニルチアゾール-5-イル；2-（4-（メチルスルフィニル）フェニル）チアゾール-5-イル；2-（3-（ヒドロキシメチル）フェニル）チアゾール-5-イル；2-（3-（ピロリジン-1-イルメチル）フェニル）チアゾール-5-イル；2-（3-（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）チアゾール-5-イル；2-（6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル；2-（6-メトキシピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル；2-（2-メトキシピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル；2-（5-フルオロピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル；2-（ピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル；2-（2-メトキシピリミジン-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（2, 4-ジ-tert-ブトキシピリミジン-5-イル）チアゾール-5-イル；2-（2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）チアゾール-5-イル；および2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-5-イルが含まれる。

【0136】

特定の実施形態において、 R^4 は $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、式中、 R^{4a} は C_1-C_3 アルキル（例えば、 CH_3 ）であり、 R^{40} は $-L^{4A}-S(O)_2-L^{4B}-G^{4a}$ であり、ここで、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 L^{4B} は結合であり、 G^{4a} は本明細書で定義されている通りである（即ち、 R^{40} は $-L^{4A}-S(O)_2-G^{4a}$ である）。例えば、 R^{40} が $-L^{4A}-S(O)_2-G^{4a}$ であり、 R^{4a} が CH_3 である特定の特別な実施形態において、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 G^{4a} は4員から8員のヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル）であり、または G^{4a} は C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル）であり、いずれか一方が場合によって置換されている。

【0137】

特定の実施形態において、 R^4 は $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、式中、 R^{4a} は C_1-C_3 アルキル（例えば、 CH_3 ）であり、 R^{40} は $-L^{4A}-C(O)-L^{4B}-G^{4a}$ であり、ここで、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 L^{4B} は結合であり、 G^{4a} は本明細書において定義されている通りである（即ち、 R^{40} は $-L^{4A}-C(O)-G^{4a}$ である）。例えば、 R^{40} が $-L^{4A}-C(O)-G^{4a}$ であり、 R^{4a} が CH_3 である特定の特別な実施形態において、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 G^{4a} は4員から8員のヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル）であり、場合によって置換されている。

【0138】

特定の実施形態において、 R^4 は $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、式中、 R^{4a} は C_1-C_3 アルキル（例えば、 CH_3 ）であり、 R^{40} は $-L^{4A}-O-L^{4B}-G^{4a}$ であり、ここで、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 L^{4B} は結合であり、 G^{4a} は本明細書において定義されている通りである（即ち、 R^{40} は $-L^{4A}-O-G^{4a}$ である）。例えば、 R^{40} が $-L^{4A}-O-G^{4a}$ であり、 R^{4a} が CH_3 である特定の特別な実施形態に

において、 L^{4A} は C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ ）であり、 G^{4a} は C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル）であり、場合によって置換されている。

【0139】

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、イソプロピル、tert-ブチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ、イソプロポキシ）、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）、 $-O-C_3-C_6$ シクロアルキル（例えば、 $-O$ -シクロプロピル）または G^{5a} であってよく、ここで、 C_3-C_6 シクロアルキル基は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキルおよびオキソからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、 G^{5a} は本明細書において定義されている通りである。特定の実施形態において、 R^5 は水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、イソプロピル、tert-ブチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）または $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ、イソプロポキシ）である。特定の実施形態において、 R^5 は水素、イソプロピル、イソプロポキシまたは C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。実施形態において、 R^5 はシクロプロピルである。

10

【0140】

実施形態において、 R^5 は G^{5a} であり、ここで、 G^{5a} は、 $-C(O)N(R^{5a})-L^{5B}-G^{5b}$ 、 $-C(O)-G^{5f}$ または $-C(O)N(R^{5a})(R^{5e})$ で置換されており、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、ハロゲン、 $-O-R^{5b}$ 、 CN および $-G^{5d}$ からなる群から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されているフェニルであり、ここで、

20

G^{5b} は、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、各 G^{5b} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CN$ および G^{5c} からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

30

G^{5d} は、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5d} はオキソ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ 、 $-S(O)R^{5d}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ 、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ 、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ 、 $-L^{5C}-CN$ 、 G^{5c} および $-L^{5C}-G^{5c}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

40

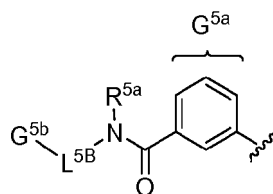
ここで、 G^{5c} 、 G^{5f} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 L^{5B} および L^{5C} は本明細書において定義されている通りである。

【0141】

特定の実施形態において、 R^5 の G^{5a} は、式 R^5-I 中で描写されている通り、メタ位において $-C(O)N(R^{5a})-L^{5B}-G^{5b}$ 基によって置換されているフェニルであり、式中、 R^{5a} 、 L^{5B} および G^{5b} は本明細書に記載されている通りであり、 G^{5a} はさらに、本明細書に記載されている通り、場合によって置換されている。

【0142】

【化 26】

R⁵-I

G^{5a}がさらに、例えば、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、G^{5d}または－O－R^{5b}を含めて1個、2個または3個の追加の置換基によって置換されている式R⁵－Iを含めた実施形態において、

R^{5a}は、水素またはメチルであり、

L^{5b}は、C₁－C₆アルキレン（例えば、－CH₂－、－C(CH₃)₂－、－C(CH₃)(H)CH₂－、－C(CH₃)₂CH₂－）またはC₃－C₆シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）であり、

G^{5b}は、C₃－C₈シクロアルキル（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）、C₆－C₁₀アリール（例えば、フェニル、ナフチル、インダニル）、3員から8員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル）であり、ここで、各G^{5b}は、オキソ、ハロゲン（例えばフルオロ）、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁－C₃ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－O－R^{5d}（例えば、ヒドロキシ、メトキシ）、－CN、メトキシメチル、シアノメチルおよびG^{5c}からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5c}は、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロプロピル、フェニルまたは5員から6員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、G^{5c}はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル、エチル）、C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－O－C₁－C₆アルキル（例えば、メトキシ）および－O－C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5b}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル）、C₂－C₆アルケニル（例えば、アリル）、C₂－C₆アルキニル（例えば、プロパルギル）、C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル）、－L^{5d}－G^{5e}（例えば、結合－G^{5e}、－CH₂CH₂－ピロリジン－1－イル、－CH₂－ピロリジン－2－イル、－CH₂－ピロリジン－3－イル、－CH₂CH₂－モルホリン－4－イル、－CH₂CH₂CH₂－モルホリン－4－イル、－CH₂CH₂－モルホリン－2－イル、－CH₂CH₂－4－メチルピペラジン－1－イル、－CH₂CH₂－ピペリジニル、－CH₂－ピペリジン－3－イル、－CH₂－ピリジン－2－イル、－CH₂CH₂－ピリジン－2－イル、－CH₂－ピリジン－4－イル、－CH₂－イミダゾール－4－イル）または－L^{5g}－R^{5c}（例えば、－CH₂CH₂OH、－CH₂CH(CH₃)OH、－CH₂CH(CH₂CH₃)OH、－CH₂CH₂OMe、－CH₂CONH₂、－CH₂CH₂CONH₂、－CH₂CH₂NH₂、－CH₂CH₂N(CH₃)₂、－CH₂CH₂NHC(O)NH₂、－CH₂CN）であり、

L^{5d}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、C₁－C₆アルキレン（例えば、－CH₂－、－CH₂CH₂－、－CH₂CH₂CH₂－）またはC₃－C₆シ

10

20

30

40

50

クロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、

L^{5G} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ ）であり、

R^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $-CON(R^{5a})(R^{5g})$ （例えば、 $CONH_2$ ）、 $-O-R^{5g}$ （例えば、 OH 、 OMe ）、 $-OC(O)R^{5g}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5g}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5g}$ 、 $-N(R^{5g})C(O)N(R^{5g})_2$ （例えば、 $NHC(O)NH_2$ ）、 $-S-R^{5g}$ 、 $-S(O)_2R^{5g}$ 、 $-S(O)R^{5g}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5g})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5g})$ （例えば、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ ）、 $-N(R^{5g})C(O)R^{5g}$ または $-N(R^{5g})S(O)_2R^{5g}$ であり、

10

R^{5g} は独立して、各出現において、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、2, 2-ジフルオロエチル）または $-L^{5H}-G^{5e}$ （例えば、結合 $-C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-CH_2 - C_3 - C_6$ シクロアルキル）であり、

L^{5H} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、

G^{5e} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_3 - C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロブチル、シクロペンチル）、 $C_6 - C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル）、ここで、 G^{5e} はハロゲン（例えば、フルオロ）、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-OH$ 、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 OCH_3 ）および $-O-C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、 OCF_3 ）からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

20

G^{5d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロピリミジニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、インドリル）であり、ここで、 G^{5d} はオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ、クロロ）、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-O-R^{5d}$ （例えば、メトキシ、エトキシ）、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ （例えば、 $NHC(O)Me$ ）、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ ）、 $-C(O)R^{5d}$ （例えば、 $C(O)Me$ ）、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ （例えば、 CO_2Me ）、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ （例えば、 $NHC(O)NHMe$ ）、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $S(O)_2Me$ ）、 $-S(O)R^{5d}$ （例えば、 $S(O)Me$ ）、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe ）、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 NH_2 ）、 $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $-NH_2S(O)_2Me$ ）、 $N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})$ （例えば、 $NHC(O)OMe$ ）、 $-L^{5C}-O-R^{5d}$ （例えば、ヒドロキシメチル、メトキシメチル）および $-L^{5C}-CN$ （例えば、シアノメチル）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

30

40

R^{5d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $-L^{5F}-$ であり、

L^{5C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）または $C_3 - C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、

L^{5F} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレン

50

ン（例えば、 $-\text{CH}_2-$ ）である。

【0143】

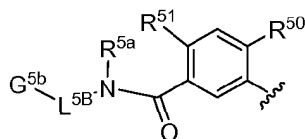
こうした実施形態にはさらに、 R^{5a} が水素である化合物が含まれ得る。

【0144】

特別な実施形態には、 R^5 が R^5-I である化合物が含まれてよく、

【0145】

【化27】



$\text{R}^5\text{-II}$

10

L^{5B} は、 C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ）または C_3-C_8 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）であり、

G^{5b} は、 C_3-C_8 シクロアルキル（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）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル、インダニル）、3員から8員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル）であり、ここで、各 G^{5b} はオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-\text{O}-\text{R}^{5d}$ （例えば、ヒドロキシ、メトキシ）、 $-\text{CN}$ 、メトキシメチル、シアノメチルおよび G^{5c} からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、ここで、 G^{5c} はそれぞれ独立してシクロプロピル、フェニル、5員から6員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、 G^{5c} はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル（例えば、メトキシ）および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

20

30

R^{50} は、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または $-\text{O}-\text{R}^{5b}$ であり、

R^{51} は、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）または G^{5d} であり、

40

G^{5d} は、フェニル、テトラヒドロピリミジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニルまたはインドリルであり、

R^{5b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）、 C_2-C_6 アルケニル（例えば、アリル）、 C_2-C_6 アルキニル（例えば、プロパルギル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル）、 $-\text{L}^{5D}-\text{G}^{5e}$ （例えば、結合 $-\text{G}^{5e}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ピロリジン-1-イル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリジン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリジン-3-イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -モルホリン-4-イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -モルホリン-4-

50

イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ モルホリン-2-イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 4-メチルピペラジン-1-イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ピペリジニル、 $-\text{CH}_2-$ ピペリジン-3-イル、 $-\text{CH}_2-$ ピリジン-2-イル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ピリジン-2-イル、 $-\text{CH}_2-$ ピリジン-4-イル、 $-\text{CH}_2-$ イミダゾール-4-イル)または $-\text{L}^{5\text{g}}-\text{R}^{5\text{c}}$ (例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$) ; $\text{R}^{5\text{c}}$ は $-\text{CON}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ (例えば、 CONH_2)、 $-\text{O}-\text{R}^{5\text{g}}$ (例えば、 OH 、 OMe)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})_2$ (例えば、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$)、 $-\text{S}-\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ (例えば、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ または $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{g}}$ であり、 $\text{R}^{5\text{g}}$ は、それぞれの出現において、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、2, 2-ジフルオロエチル)または $-\text{L}^{5\text{H}}-\text{G}^{5\text{e}}$ (例えば、結合 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル)であり、 $\text{L}^{5\text{D}}$ は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)または C_3-C_6 シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であり、 $\text{G}^{5\text{e}}$ は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_6 シクロアルキル(例えば、シクロブチル、シクロペンチル)、 C_6-C_{10} アリール(例えば、フェニル)、4員から7員のヘテロシクリル(例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル)または5員から6員のヘテロアリール(例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル)であり、ここで、 $\text{G}^{5\text{e}}$ はハロゲン(例えば、フルオロ)、オキソ、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル(例えば、 OCH_3)および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル(例えば、 OCF_3)からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、 $\text{L}^{5\text{G}}$ は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン(例えば $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)であり、

$\text{R}^{5\text{d}}$ は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり、

$\text{R}^{5\text{a}}$ は水素またはメチルである。

【0146】

こうした実施形態にはさらに、

$\text{G}^{5\text{b}}$ が、フェニルまたはピリジニル(例えばピリジン-2-イル)であり、ここで、 $\text{G}^{5\text{b}}$ がハロゲン(例えばフルオロ)、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 $-\text{O}-\text{R}^{5\text{d}}$ (例えば、ヒドロキシ、メトキシ)および $-\text{CN}$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

【0147】

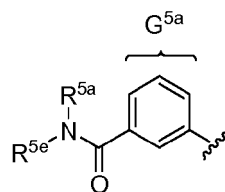
こうした実施形態にはさらに、 $\text{R}^{5\text{a}}$ が水素である化合物が含まれる。

【0148】

特定の実施形態において、 $\text{R}^{5\text{d}}$ の $\text{G}^{5\text{a}}$ は、式 $\text{R}^{5\text{d}}-\text{I I I}$ 中に描写されている通り、メタ位において $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{e}})$ 基によって置換されているフェニルであり、式中、 $\text{R}^{5\text{a}}$ および $\text{R}^{5\text{e}}$ は本明細書に記載されている通りであり、 $\text{G}^{5\text{a}}$ はさらに、本明細書に記載されている通り、場合によって置換されている。

【0149】

【化 28】

R⁵-III

特別な実施形態には、R⁵がR⁵-IIIである化合物が含まれてよく、式中、

G^{5a}は、例えば、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、
C₁-C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ
、クロロ）、-G^{5d}または-OR^{5b}を含めた追加の置換基で場合によって置換されて
おり、

R^{5a}は、水素またはメチルであり、

R^{5e}は、水素、C₁-C₁₀アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、n
-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニ
ル（例えば、2-メチルブタ-3-イン-2-イル）、C₁-C₁₀ハロアルキル（例え
ば、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）または-L^{5E}-R<sup>5
f</sup>（例え
ば、-C(CH₃)₂-CONHMe、-C(CH₃)₂-CONHCH₂CH
F₂、-C(CH₃)₂-CO₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂-C(O)CH₃、-
C(CH₃)₂-CONH-チアゾール-2-イル）であり、

R^{5f}は、-CON(R^{5a})(R^{5d})（例えば、CONHMe、CONHCH₂C
HF₂、CONH-チアゾール-2-イル）、-O-R^{5d}（例えば、OMe）、-CN
、-C(O)R^{5d}（例えば、C(O)CH₃）、-CO₂H、-CO₂R^{5d}（例え
ば、CO₂CH₃）、-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})₂、-S(O)₂R^{5d}（例え
ば、S(O)₂Me）、-S(O)R^{5d}（例えば、S(O)Me）、-SO₂N(R<sup>5
a</sup>)(R^{5d})（例え
ば、SO₂NH₂、SO₂NHEt）、-N(R^{5a})(R^{5d})
、-N(R^{5d})C(O)R^{5d}（例えば、NHC(O)Me）または-N(R^{5d})S
(O)₂R^{5d}（例えば、-NHS(O)₂Me）であり、

G^{5d}は、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₃-C₈シクロアルキル、C
6-C₁₀アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリル（例えば、
テトラヒドロピリミジニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル
、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニ
ル、インドリル）であり、ここで、G^{5d}はオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ、クロロ
）、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル）、C
1-C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、-O-R^{5d}（例えば、メトキシ
、エトキシ）、-CN、-N(R^{5d})C(O)R^{5d}（例えば、NHC(O)Me）
、-CON(R^{5a})(R^{5d})（例えば、CONH₂、CONHEt）、-C(O)R<sup>5
d</sup>（例え
ば、C(O)Me）、-OC(O)R^{5d}、-CO₂H、-CO₂R^{5d}（例
えば、CO₂Me）、-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})₂（例えば、NHC(O)N
HMe）、-S-R^{5d}、-S(O)₂R^{5d}（例えば、S(O)₂Me）、-S(O)
R^{5d}（例え
ば、S(O)Me）、-SO₂N(R^{5a})(R^{5d})（例えば、SO₂N
H₂、SO₂NHEt）、-N(R^{5a})(R^{5d})（例えば、NH₂）、-N(R^{5d}
)S(O)₂R^{5d}（例え
ば、-NHS(O)₂Me）、N(R^{5d})C(O)O(R<sup>5
d</sup>)（例え
ば、NHC(O)OMe）、-L^{5C}-O-R^{5d}（例えば、ヒドロキシメチ
ル、メトキシメチル）、-L^{5C}-CN（例えば、シアノメチル）、G^{5C}（例えば、フェ
ニル）および-L^{5C}-G^{5c}（例えば、ベンジル）からなる群から選択される1個、
2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5d}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁-C₆アルキル（例
えば、メチル、エチル）、C₁-C₆ハロアルキル（例えば、2, 2-ジフルオロエチル

10

20

30

40

50

) または $-L^{5F}-G^{5c}$ (例えば、結合-チアゾール-2-イル) であり、

G^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル)、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール (例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル) であり、ここで、 G^{5c} はハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル (例えば、メトキシ) および $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5b} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_{10} アルキル (例えば、メチル)、 C_2-C_{10} アルケニル (例えば、アリル)、 C_2-C_{10} アルキニル (例えば、プロパルギル)、 C_1-C_{10} ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル)、 $-L^{5D}-G^{5e}$ (例えば、結合- G^{5e} 、 $-CH_2CH_2$ -ピロリジン-1-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-3-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -4-メチルピペラジン-1-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピペリジニル、 $-CH_2$ -ピペリジン-3-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-4-イル、 $-CH_2$ -イミダゾール-4-イル) または $-L^{5G}-R^{5c}$ (例えば、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2CN$) であり、

R^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $-CON(R^{5a})(R^{5g})$ (例えば、 $CONH_2$)、 $-O-R^{5g}$ (例えば、 OH 、 OMe)、 $-OC(O)R^{5g}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5g}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5g}$ 、 $-N(R^{5g})C(O)N(R^{5g})_2$ (例えば、 $NHC(O)NH_2$)、 $-S-R^{5g}$ 、 $-S(O)_2R^{5g}$ 、 $-S(O)R^{5g}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5g})$ 、 $-N(R^{5a})(R^{5g})$ (例えば、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$)、 $-N(R^{5g})C(O)R^{5g}$ または $-N(R^{5g})S(O)_2R^{5g}$; R^{5g} は水素、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、2, 2-ジフルオロエチル) または $-L^{5H}-G^{5e}$ (例えば、結合- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、

G^{5e} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル (例えば、シクロブチル、シクロペンチル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル)、4員から10員のヘテロシクリル (例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル) または5員から10員のヘテロアリール (例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール1-4-イル)、ここで、 G^{5e} はハロゲン (例えば、フルオロ)、オキソ、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル)、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル (例えば、 OCH_3) および $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル (例えば、 OCF_3) からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

L^{5C} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレンまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 L^{5C} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1または2ヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

L^{5D} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、 C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$) または C_3-C_8 シクロアルキル (例えば、シクロプロピル) であり、 L^{5D} は、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されており、

10

20

30

40

50

L^{5E} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ ）であり、ここで、 L^{5E} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5F} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 L^{5F} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ ）であり、ここで、 L^{5G} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

10

L^{5H} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 L^{5H} は、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されている。

【0150】

こうした実施形態にはさらに、 R^{5a} が水素である化合物が含まれ得る。

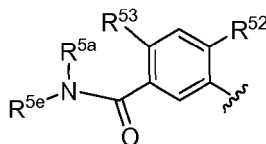
【0151】

特別な実施形態には、 R^5 が R^{5-IV} である化合物が含まれてよく、

【0152】

【化29】

20



R^{5-IV}

R^{5a} は、水素またはメチルであり、

R^{5e} は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル（例えば、2-メチルブタ-3-イン-2-イル）、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル（例えば、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）または $-L^{5E}-R^{5f}$ （例えば、 $-C(CH_3)_2-CONHMe$ 、 $-C(CH_3)_2-CONHCH_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2-CO_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-C(O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CONH$ -チアゾール-2-イル）であり、

30

R^{5f} は $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 $CONHMe$ 、 $CONHCH_2CHF_2$ 、 $CONH$ -チアゾール-2-イル）、 $-O-R^{5d}$ （例えば、 OMe ）、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5d}$ （例えば、 $C(O)CH_3$ ）、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ （例えば、 CO_2CH_3 ）、 $-N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})_2$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $S(O)_2Me$ ）、 $-S(O)R^{5d}$ （例えば、 $S(O)Me$ ）、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHEt ）、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ （例えば、 $NHC(O)Me$ ）または $-N(R^{5d})S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $-NHS(O)_2Me$ ）であり、

40

R^{5d} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、2, 2-ジフルオロエチル）または $-L^{5F}-G^{5c}$ （例えば、結合-チアゾール-2-イル）であり、

G^{5c} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_3 - C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 $C_6 - C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、 G^{5c} はハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1$

50

—C₆アルキル（例えば、メトキシ）および—O—C₁—C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5 2}は、水素、C₁—C₃アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁—C₁₀ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または—O—R^{5 b}であり、

R^{5 3}は、水素、C₁—C₃アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁—C₁₀ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、—O—C₁—C₆アルキル（例えば、メトキシ）または—O—C₁—C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）であり、

R^{5 b}は、水素、C₁—C₆アルキル（例えば、メチル）、C₂—C₆アルケニル（例えば、アリル）、C₂—C₆アルキニル（例えば、プロパルギル）、C₁—C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2、2-ジフルオロエチル）、—L^{5 d}—G^{5 e}（例えば、結合—G^{5 e}、—CH₂CH₂—ピロリジン—1-イル、—CH₂—ピロリジン—2-イル、—CH₂—ピロリジン—3-イル、—CH₂CH₂—モルホリン—4-イル、—CH₂CH₂CH₂—モルホリン—4-イル、—CH₂CH₂—モルホリン—2-イル—CH₂CH₂—4-メチルピペラジン—1-イル、—CH₂CH₂—ピペリジニル、—CH₂—ピペリジン—3-イル、—CH₂—ピリジン—2-イル、—CH₂CH₂—ピリジン—2-イル、—CH₂—ピリジン—4-イル、—CH₂—イミダゾール—4-イル）または—L^{5 g}—R^{5 c}（例えば、—CH₂CH₂OH、—CH₂CH(CH₃)OH、—CH₂CH(CH₂CH₃)OH、—CH₂CH₂OMe、—CH₂CONH₂、—CH₂CH₂CONH₂、—CH₂CH₂NH₂、—CH₂CH₂N(CH₃)₂、—CH₂CH₂NHC(O)NH₂、—CH₂CN）であり、

G^{5 e}は、C₃—C₆シクロアルキル（例えば、シクロブチル、シクロペンチル）、C₆—C₁₀アリール（例えば、フェニル）、4員から7員のヘテロシクリル（例えば、モルホリン—4-イル、ピロリジン—1-イル、4-メチルピペラジン—1-イル、ピペリジニル）または5員から6員のヘテロアリール（例えば、ピリジン—2-イル、イミダゾール—4-イル）であり、ここで、G^{5 e}はハロゲン（例えば、フルオロ）、オキソ、C₁—C₆アルキル（例えば、メチル、エチル）、C₁—C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、—OH、—O—C₁—C₆アルキル（例えば、OCH₃）および—O—C₁—C₆ハロアルキル（例えば、OCF₃）からなる群から選択される1個または2個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5 c}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して—CON(R^{5 a})(R^{5 g})（例えば、CONH₂）、—O—R^{5 g}（例えば、OH、OMe）、—OC(O)R^{5 g}、—CN、—C(O)R^{5 g}、—CO₂H、—CO₂R^{5 g}、—N(R^{5 g})C(O)N(R^{5 g})₂（例えば、NHC(O)NH₂）、—S—R^{5 g}、—S(O)₂R^{5 g}、—S(O)R^{5 g}、—SO₂N(R^{5 a})(R^{5 g})、—N(R^{5 a})(R^{5 g})（例えば、NH₂、N(CH₃)₂）、—N(R^{5 g})C(O)R^{5 g}または—N(R^{5 g})S(O)₂R^{5 g}であり、

R^{5 g}は、それぞれの出現において、独立して水素、C₁—C₆アルキル（例えば、メチル、エチル）、C₁—C₆ハロアルキル（例えば、2、2-ジフルオロエチル）または—L^{5 h}—G^{5 e}（例えば、結合—C₃—C₆シクロアルキル、—CH₂—C₃—C₆シクロアルキル）であり、

L^{5 d}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、C₁—C₆アルキレン（例えば、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—）またはC₃—C₆シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、

L^{5 e}は、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₁—C₆アルキレン（例えば、—(CH₂)₂—、—C(CH₃)₂—、—C(CH₃)₂CH₂—）であり、ここで、L^{5 e}は1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

10

20

30

40

50

L^{5F} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 L^{5F} は 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ ）であり、

L^{5H} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 L^{5H} は、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシでそれぞれ場合によって置換されている。

【0153】

こうした実施形態にはさらに、

R^{5e} が、水素、 C_1-C_{10} アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、 C_2-C_{10} アルケニルまたは C_2-C_{10} アルキニル（例えば、2-メチルブター-3-イン-2-イル）、 C_1-C_{10} ハロアルキル（例えば、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）であり、

R^{52} が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）または $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）であり、

R^{53} が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）または $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）または G^{5d} であり、

G^{5d} が、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、4 員から 10 員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロピリミジニル）または 5 員から 10 員のヘテロアリール（例えば、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、インドリル）であり、ここで、 G^{5d} がオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ、クロロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-O-R^{5d}$ （例えば、メトキシ、エトキシ）、 $-CN$ 、 $-N(R^{5a})C(O)R^{5d}$ （例えば、 $NHC(O)Me$ ）、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 $CONH_2$ 、 $CONH_2$ ）、 $-C(O)R^{5d}$ （例えば、 $C(O)Me$ ）、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ （例えば、 CO_2Me ）、 $-N(R^{5a})C(O)N(R^{5d})_2$ （例えば、 $NHC(O)NHMe$ ）、 $-S-R^{5d}$ 、 $-S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $S(O)_2Me$ ）、 $-S(O)R^{5d}$ （例えば、 $S(O)Me$ ）、 $-SO_2N(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NH_2 ）、 $-N(R^{5a})(R^{5d})$ （例えば、 NH_2 ）、 $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5d}$ （例えば、 $-NH_2S(O)_2Me$ ）、 $N(R^{5a})C(O)O(R^{5d})$ （例えば、 $NHC(O)OMe$ ）、 $-L^{5c}-O-R^{5d}$ （例えば、ヒドロキシメチル、メトキシメチル）、 $-L^{5c}-CN$ （例えば、シアノメチル）、 G^{5c} （例えば、フェニル）および $-L^{5c}-G^{5c}$ （例えば、ベンジル）からなる群から選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で場合によって置換されている

化合物が含まれ得る。

【0154】

こうした実施形態にはさらに、

R^{5e} が、それぞれ独立して水素、 C_1-C_{10} アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、 C_2-C_{10} アルケニルまたは C_2-C_{10} アルキニル（例えば、2-メチルブター-3-イン-2-イル）、 C_1-C_{10} ハロアルキル（例えば、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）であり、

10

20

30

40

50

$R^{5\ 2}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または $-O-R^{5\ b}$ であり、

$R^{5\ 3}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）または $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）であり、

$R^{5\ b}$ が、水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル）、 $-L^{5\ d}-G^{5\ e}$ （例えば、結合-シクロプロピル、結合-シクロブチル、 $-CH_2CH_2$ -ピロリジン-1-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-3-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -4-メチルピペラジン-1-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピペリジニル、 $-CH_2$ -ピペリジン-3-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-4-イル、 $-CH_2$ -イミダゾール-4-イル）または $-L^{5\ g}-R^{5\ c}$ （例えば、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2CN$) であり、

$G^{5\ e}$ が、 C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロブチル、シクロペンチル）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、4員から7員のヘテロシクリル（例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル）または5員から6員のヘテロアリール（例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル）であり、ここで、 $G^{5\ e}$ はハロゲン（例えば、フルオロ）、オキソ、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、 OCH_3 ）および $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、 OCF_3 ）からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されている。

【0155】

$R^{5\ c}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $-CON(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ （例えば、 $CONH_2$ ）、 $-O-R^{5\ g}$ （例えば、 OH 、 OMe ）、 $-OC(O)R^{5\ g}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5\ g}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5\ g}$ 、 $-N(R^{5\ g})C(O)N(R^{5\ g})_2$ （例えば、 $NHC(O)NH_2$ ）、 $-S-R^{5\ g}$ 、 $-S(O)_2R^{5\ g}$ 、 $-S(O)R^{5\ g}$ 、 $-SO_2N(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ 、 $-N(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ （例えば、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ ）、 $-N(R^{5\ g})C(O)R^{5\ g}$ または $-N(R^{5\ g})S(O)_2R^{5\ g}$ であり、

$R^{5\ g}$ が、独立して、それぞれの出現において、水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、2, 2-ジフルオロエチル）または $-L^{5\ h}-G^{5\ e}$ （例えば、結合- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル）であり、

$L^{5\ d}$ が、結合、 C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ ）または C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）であり、

$L^{5\ g}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ ）であり、

$L^{5\ h}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 $L^{5\ h}$ がそれぞれ、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

10

20

30

40

50

【0156】

本開示には、本明細書において上に記載されている可変物の組合せから誘導される特別な態様、実施形態、および化合物の群が含まれることが認められよう。

【0157】

実施形態において、

W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が C であり、 V^3 が O であり（即ちベンゾフラニル）、

R^1 が、 (i) 、 (ii) 、 (iii) 、 (iv) または (v) であり、

R^{1a} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 ハロアルキルであり、

R^{1b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 ハロアルキルであり、ここで、2つのジェミナルな R^{1b} が一緒になって、場合によってオキソであり、

R^{1c} が、 C_1-C_3 アルキルであり、

R^2 が、 $L^{2A}-G^{2a}$ であり、

L^{2A} が、結合であり、

G^{2a} が、 R^{20} または G^{2b} からなる群から選択される置換基で場合によって置換されている C_6-C_{10} アリールであり、

R^{20} が、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 、 $-O-R^{2b}$ または $-C(=CH_2)R^{2b}$ であり、

R^{2a} が、水素または C_1-C_3 アルキルであり、

R^{2b} が、 C_1-C_{10} アルキル、 $L^{2C}-R^{2c}$ 、 G^{2b} または $-L^{2C}-G^{2b}$ であり、

L^{2C} が、 C_1-C_6 アルキレンであり、

R^{2c} が、 $CO_2(C_1-C_3)$ アルキルまたは $-OC(O)C_1-C_3$ アルキルであり、

G^{2b} が、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、 C_6-C_{10} アリール、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_6$ アルキル、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 、 $-NH_2$ および $-C(O)OC_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

R^{4a} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{40} が、水素、 C_1-C_{10} アルキル、2個のヒドロキシ置換基で置換されている C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 $-L^{4A}-R^{4c}$ 、 $-L^{4A}-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-S(O)_2-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-C(O)-G^{4a}$ または $-L^{4A}-O-G^{4a}$ であり、

L^{4A} が、 C_1-C_{10} アルキレンであり、

R^{4c} が、 $-O-R^{4b}$ 、 $-O-Si(C_1-C_6)$ アルキル $_3$ 、 $-S-R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-OC(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ 、シアノ、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)_2R^{4b}$ 、 $-SO_2N(R^{4b})_2$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-C(NO)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)C(OH)(R$

10

20

30

40

50

$4^b)_2$ または $-P(O)(OR^{4b})_2$ であり、

R^{4b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素または C_1-C_6 アルキルであり、

G^{4a} が、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4a} が G^{4b} で場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル、チオキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3$ アルキル) および $-N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

10

G^{4b} が、 C_3-C_{12} シクロアルキル、3員から12員のヘテロシクリル、 C_6-C_{12} アリールまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4b} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル、 C_1-C_3 アルキレン $-OH$ 、 C_1-C_3 アルキレン $-O-C_1-C_3$ アルキル、 C_1-C_3 アルキレン $-N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ および C_1-C_3 アルキレン $-(N-ヘテロシクリル)$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^5 が、水素、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは $-O-C_1-C_6$ アルキルであり、

20

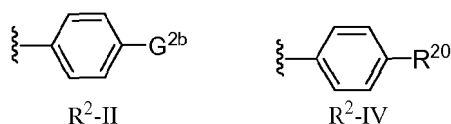
R^6 が、水素またはフッ素である
式(I)の化合物がある。

【0158】

こうした実施形態には、 R^2 が R^2-I または R^2-IV であり、 G^{2b} および R^2_0 が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれ得る。

【0159】

【化30】



30

実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が C であり、 V^3 が O であり（即ちベンゾフラニル）、 R^1 が (i)、(ii)、(iii) または (v) である式(I)の化合物が含まれる。実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が N であり、 V^3 が N であり（即ちピラゾロ[1,5- α]ピリジニル）、 R^1 が (i)、(ii)、(iii) または (v) である式(I)の化合物が含まれる。こうした実施形態には、

R^{1a} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル）または C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）であり、

40

R^{1b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲンまたは C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル）であり、ここで、2つのジェミナルな R^{1b} が一緒になって、場合によってオキソであり、

R^2 が R^2-I または R^2-IV であり、

R^{20} が、水素、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 C_1-C_{10} アルキル（例えば、エチル、ブチル、 n -ヘキシル、 n -オクチル）、 C_2-C_{10} アルケニル（例えば、ブター-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、オクタ-1-エニル）、 C_2-C_{10} アルキニル（例えば、ブター-1-イニル、ヘキサ-1-イニル、オクタ-1-イニル）、 C_1-C_{10} ハロアルキル（例えば、トリフルオロブチル、トリフルオロヘキシル）、 C_2-C_{10} ハ

50

ロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、 $-N(R^{2a})(G^{2b})$ 、 $-O-G^{2b}$ 、 $-O-L^{2c}-G^{2b}$ 、 $-O-C_1-C_{10}$ アルキル (例えば、 O -メチル、 $-O$ - n -ペンチル、 $-O$ -イソペンチル、 $-O$ -イソプロピル、 $-O$ - n -ヘキシル)、 $-O-L^{2c}-R^{2c}$ または $-C(=CH_2)G^{2b}$ であり、

R^{2a} が、水素または C_1-C_3 アルキル (例えば、メチル) であり、

G^{2b} が、 C_3-C_{10} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル)、 C_5-C_{10} シクロアルケニル (例えば、シクロヘキセニル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル)、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール (例えば、ピリジル、チオフェニル、インドリル、ベンゾ[d]オキサジアゾリル) であり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル、 t -ブチル、ヘキシル)、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロブチル)、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、ハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $C(O)H$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル (例えば、メトキシ)、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ (例えば、 CH_2OH)、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_3$ アルキル (例えば、 CH_2OCH_3)、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 (例えば、 CH_2NH_2)、 $-NH_2$ および $-C(O)OC_1-C_3$ アルキル (例えば、 $C(O)OEt$) からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

L^{2c} が、 C_1-C_6 アルキレン (例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2 、 $-(CH_2)_3-$) であり、

R^{2c} が、 $CO_2(C_1-C_3)$ アルキル または $-OC(O)C_1-C_3$ アルキル であり、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

R^{4a} が、 C_1-C_3 アルキル (例えば、メチル) であり、

R^{40} が、水素、 C_1-C_{10} アルキル (例えば、エチル、プロピル、イソブチル、イソペンチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、4-メチルペンチル)、2個のヒドロキシ置換基で置換されている C_1-C_{10} アルキル (例えば、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)、 C_2-C_{10} アルケニル (例えば、アリル、3-メチルブター-2-エニル、4-メチルペンター-3-エニル)、 C_1-C_{10} ハロアルキル (例えば、3-フルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル)、 C_2-C_{10} ハロアルケニル (例えば、5, 6, 6-トリフルオロヘキサ-5-エニル)、 $-L^{4A}-R^{4c}$ 、 $-L^{4A}-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-S(O)_2-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-C(O)-G^{4a}$ または $-L^{4A}-O-G^{4a}$ であり、

L^{4A} が、 C_1-C_{10} アルキレン (例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、 $CH_2C(H)(CH_3)$ 、5-メチルヘキシル) であり、

R^{4c} が、 $-O-R^{4b}$ 、 $-O-Si(C_1-C_6)$ アルキル₃ (例えば、 $-O-SiMe_2t-Bu$)、 $-S-R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-OC(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})C(O)R^{4b}$ 、シアノ、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)N(R^{4b})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)_2R^{4b}$ 、 $-SO_2N(R^{4b})_2$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-C(NO_2)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)C(OH)(R^{4b})_2$ または $-P(O)(OR^{4b})_2$ であり、

R^{4b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素または C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ペンチル) であり、

G^{4a} が、 C_3-C_8 シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2, 2-ジフロロシクロプロパー-1-イル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ナフチル)

10

20

30

40

50

、4員から8員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリン-4-イル、5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、1H-テトラゾール-5-イル、2-アミノチアゾール-4-イル、2-プロモチアゾール-5-イル、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-5-イル、ピロール-1-イル、2-プロモ-4-（トリフルオロメチル）チアゾール-5-イル）であり、ここで、 G^{4a} が G^{4b} で場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル、チオキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3$ アルキル) および $-N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

10

G^{4b} が、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、5員から10員のヘテロシクリル（例えば、ジヒドロベンゾフラニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、インドリル、ピロリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ピリジニル）であり、ここで、 G^{4b} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル、 C_1-C_3 アルキレン- OH 、 C_1-C_3 アルキレン- $O-C_1-C_3$ アルキル、 C_1-C_3 アルキレン- $N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ および C_1-C_3 アルキレン-（N-ヘテロシクリル）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

20

R^5 が、水素、 C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 $-O-C_1-C_3$ アルキル（例えば、イソプロポキシ）であり、

R^6 が水素である

化合物の群が含まれ得る。

30

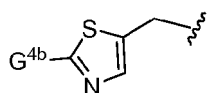
【0160】

こうした実施形態にはさらに、

R^{40} が、水素、 C_1-C_{10} アルキル、2個のヒドロキシ置換基で置換されている C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 $-L^{4A}-R^{4c}$ 、 $-L^{4A}-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-S(O)_2-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-C(O)-G^{4a}$ 、 $-L^{4A}-O-G^{4a}$ または

【0161】

【化31】



40

であり、

G^{4a} が、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4員から8員のヘテロシクリルまたは5員から6員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4a} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル、チオキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3$ アルキル) および $-N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{4b} が、フェニル、5員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロ

50

アリールであり、ここで、 G^{4b} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されている

化合物が含まれ得る。

【0162】

実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOであり（即ちベンゾフラニル）、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNであり（（即ちピラゾロ[1, 5- α]ピリジニル）、ここで、

R^1 が、(i)、(ii)または(iii)であり、

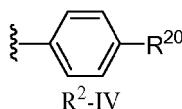
R^{1a} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^{1b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素またはメチルであり、

R^2 が、 R^2-IV

【0163】

【化32】



であり、

R^{20} が、水素、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 C_2-C_{10} アルケニル（例えば、ヘキサ-1-エニル）、 $-N(R^{2a})(G^{2b})$ または $-C(=CH_2)G^{2b}$ であり、

R^{2a} が、水素であり、

G^{2b} が、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、チエニル、ピリジニル）であり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_{10} ハロアルケニル、 C_2-C_{10} ハロアルキニル、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^3 が、水素であり、

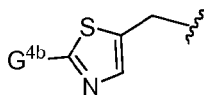
R^4 が、 $-N(R^{40})(SO_2R^{4a})$ であり、

R^{4a} が、メチルであり、

R^{40} が、水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、エチル、プロピル、イソブチル、イソペンチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、4-メチルペンチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、3-フルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル）、 $-L^{4A}-R^{4c}$ 、 $-L^{4A}-G^{4a}$ または

【0164】

【化33】



であり、

L^{4A} が、 C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、5-メチルヘキシル、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ ）であり、

R^{4c} が、 $-O-R^{4b}$ 、シアノ、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、-

$S(O)_2R^{4b}$ 、 $-SO_2N(R^{4b})_2$ または $-C(O)R^{4b}$ であり、

R^{4b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキル (例えば、メチル、エチル) であり、

G^{4a} が、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4員から8員のヘテロシクリルまたは5員から6員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4a} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル、 $-O-C_1-C_3$ ハロアルキル、チオキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3$ アルキル) および $-N(C_1-C_3$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{4b} が、フェニル、5員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4b} がハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^5 が、水素、シクロプロピルまたはイソプロポキシであり、

R^6 が、水素である

式 (I) の化合物が含まれ得る。

【0165】

こうした実施形態にはさらに、

R^5 がシクロプロピルである

化合物が含まれ得る。

【0166】

実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が N であり、 V^3 が N であり ((即ちピラゾロ [1, 5- α] ピリジニル) 、

R^1 が、(i) であり、

R^{40} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{20} が、水素またはハロゲンである

式 (I) の化合物が含まれ得る。

【0167】

実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が C であり、 V^3 が O であり (即ちベンゾフラニル) 、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が N であり、 V^3 が N である ((即ちピラゾロ [1, 5- α] ピリジニル) 式 (I) の化合物、ならびに

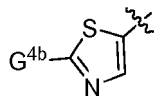
R^{40} が、 $-L^{4A}-G^{4a}-G^{4b}$ であり、

L^{4A} が、 C_1-C_3 アルキレンであり、

$G^{4a}-G^{4b}$ が、

【0168】

【化34】



であり、ここで、 G^{4b} が C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル、4-(メチルスルフィニル) フェニル、3-(ヒドロキシメチル) フェニル、3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル、3-(ジメチルアミノ) メチル) フェニル)、5員から10員のヘテロシクリル (例えば、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリン-5-イル) または5員から10員のヘテロアリール (例えば、1H-インドール-5-イル、1-メチル-1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-

10

【 0 1 6 9 】

20

30

40

50

$C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $-L^{4A} - R^{4c}$ 、 $-L^{4A} - G^{4a}$ 、 $-L^{4A} - S(O)_2 - G^{4a}$ 、 $-L^{4A} - C(O) - G^{4a}$ または $-L^{4A} - O - G^{4a}$ であり、

L^{4A} が、 $C_1 - C_{10}$ アルキレンであり、

R^{4c} が、 $-O - R^{4b}$ 、 $-S - R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-N(R^{4b})S(O)_2$ 、 $-OC(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4b})C(O)R^{4b}$ 、シアノ、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)N(R^{4b})S(O)_2$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)_2R^{4b}$ 、 $-SO_2N(R^{4b})_2$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-C(NO_2)N(R^{4b})_2$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)C(OH)(R^{4b})_2$ または $-P(O)(OR^{4b})_2$ であり、

R^{4b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

G^{4a} が、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4a} が G^{4b} で場合によって置換されており、ハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_3$ アルキル、 $-O - C_1 - C_3$ ハロアルキル、チオキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ および $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

G^{4b} が、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3員から12員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{12}$ アリールまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{4b} がハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-S(O) - C_1 - C_6$ アルキル、 $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O) - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- $-OH$ 、 $C_1 - C_3$ アルキレン- $-O - C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ および $C_1 - C_3$ アルキレン- $(N - \text{ヘテロシクリル})$ からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^5 が、 G^{5a} であり、

G^{5a} が、 $-C(O)N(R^{5a}) - L^{5B} - G^{5b}$ 、 $-C(O) - G^{5f}$ または $-C(O)N(R^{5a})(R^{5e})$ で置換されており、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-O - R^{5b}$ 、 CN および $-G^{5d}$ からなる群から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されているフェニルであり、

G^{5b} が、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、3員から12員のヘテロシクリルまたは5員から12員のヘテロアリールであり、ここで、各 G^{5b} がオキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-L^{5C} - O - R^{5d}$ 、 $-L^{5C} - CN$ および G^{5c} からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5c} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5c} がハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル および $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

G^{5d} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、 G^{5d} がオキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-O - R^{5d}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{5d}$ 、 $-CON(R^{5a})(R^{5d})$ 、 $-C(O)R^{5d}$ 、 $-OC(O)R^{5d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5d}$ 、

10

20

30

40

50

—N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})₂、—S—R^{5d}、—S(O)₂R^{5d}、—S(O)R^{5d}、—SO₂N(R^{5a})(R^{5d})、—N(R^{5a})(R^{5d})、—N(R^{5d})S(O)₂R^{5d}、N(R^{5d})C(O)O(R^{5d})、—L^{5c}—O—R^{5d}、—L^{5c}—CN、G^{5c}および—L^{5c}—G^{5c}からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5a}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキルまたはC₃—C₈シクロアルキルであり、ここで、C₃—C₈シクロアルキルがハロゲン、オキソ、C₁—C₆アルキルおよびC₁—C₃ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

10

R^{5b}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₁₀アルキル、C₂—C₁₀アルケニル、C₂—C₁₀アルキニル、C₁—C₁₀ハロアルキル、—L^{5d}—G^{5e}または—L^{5g}—R^{5c}であり、

R^{5c}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して—CON(R^{5a})(R^{5g})、—O—R^{5g}、—OC(O)R^{5g}、—CN、—C(O)R^{5g}、—CO₂H、—CO₂R^{5g}、—N(R^{5g})C(O)N(R^{5g})₂、—S—R^{5g}、—S(O)₂R^{5g}、—S(O)R^{5g}、—SO₂N(R^{5a})(R^{5g})、—N(R^{5a})(R^{5g})、—N(R^{5g})C(O)R^{5g}または—N(R^{5g})S(O)₂R^{5g}であり、

R^{5d}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキルまたは—L^{5f}—G^{5c}であり、

20

R^{5e}が、水素、C₁—C₁₀アルキル、C₂—C₁₀アルケニル、C₂—C₁₀アルキニル、C₁—C₁₀ハロアルキルまたは—L^{5e}—R^{5f}であり、

R^{5f}が、—CON(R^{5a})(R^{5d})、—O—R^{5d}、—CN、—C(O)R^{5d}、—CO₂H、—CO₂R^{5d}、—N(R^{5d})C(O)N(R^{5d})₂、—S(O)₂R^{5d}、—S(O)R^{5d}、—SO₂N(R^{5a})(R^{5d})、—N(R^{5a})(R^{5d})、—N(R^{5d})C(O)R^{5d}または—N(R^{5d})S(O)₂R^{5d}であり、

R^{5g}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキルまたは—L^{5h}—G^{5e}であり、

G^{5e}が、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₃—C₈シクロアルキル、C₆—C₁₀アリール、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリールであり、ここで、G^{5e}がハロゲン、オキソ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—OH、—O—C₁—C₆アルキルおよび—O—C₁—C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

30

G^{5f}が、4員から10員のヘテロシクリルであり、ここで、G^{5f}がハロゲン、オキソ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—O—C₁—C₆アルキルおよび—O—C₁—C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されており、

L^{5b}が、結合、C₁—C₆アルキレンまたはC₃—C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5b}が1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

40

L^{5c}が、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₁—C₆アルキレンまたはC₃—C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5c}がそれぞれ、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5d}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合、C₁—C₆アルキレンまたはC₃—C₈シクロアルキルであり、ここで、L^{5d}がそれぞれ、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5e}が、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₁—C₆アルキレンであり、ここで、L^{5e}が1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

50

L^{5F} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5F} が 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5G} が 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5H} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、ここで、 L^{5H} がそれぞれ、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

R^6 が、水素またはフッ素であり、

R^7 が、水素である

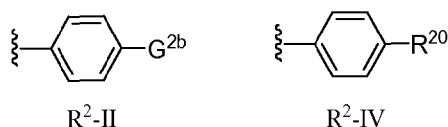
式 (I) の化合物が含まれ得る。

【0170】

こうした実施形態には、 R^2 が $R^2 - I$ または $R^2 - IV$ であり、 G^{2b} および R^{20} が本明細書において定義されている通りである化合物が含まれ得る。

【0171】

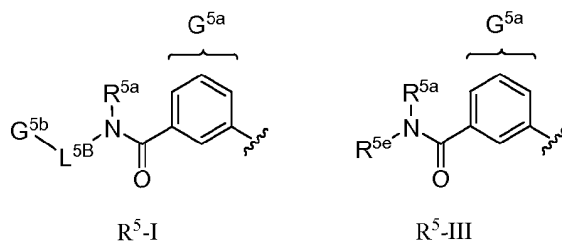
【化35】



こうした実施形態には、 R^5 が $R^5 - I$ または $R^5 - III$ であり、 G^{5b} 、 R^{5a} 、 R^{5e} および L^{5B} が上文に定義されている通りであり、 G^{5a} がさらに、本明細書に記載されている通り、場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

【0172】

【化36】



こうした実施形態には、 R^2 が $R^2 - I$ または $R^2 - IV$ であり、 R^5 が $R^5 - I$ または $R^5 - III$ であり、 G^{2b} 、 R^{20} 、 G^{5b} 、 R^{5a} 、 R^{5e} および L^{5B} が本明細書において定義されている通りであり、 G^{5a} がさらに、本明細書に記載されている通り、場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

【0173】

こうした実施形態には、

R^1 が、(i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v) であり、

R^{1a} が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、

R^{1b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、ここで、2つのジェミナルな R^{1b} が一緒になって、場合によってオキソであり、

R^{1c} が、 $C_1 - C_3$ アルキルであり、

R^2 が、 $R^2 - I$ または $R^2 - IV$ であり、

R^5 が、 $R^5 - I$ または $R^5 - III$ であり、

R^{20} が、水素、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル（例えば、

10

20

30

40

50

ヘキサ-1-エニル)、 $-N(R^{2a})(G^{2b})$ 、 $-O-G^{2b}$ 、 $-O-L^{2c}-G^{2b}$ 、 $-O-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-O-L^{2c}-R^{2c}$ または $-C(=CH_2)G^{2b}$ であり、

R^{2a} が、水素または C_1-C_3 アルキル (例えばメチル) であり、

G^{2b} が、 C_3-C_{10} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル)、 C_5-C_{10} シクロアルケニル (例えば、シクロヘキセニル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル)、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール (例えば、ピリジル、チオフェニル、インドリル、ベンゾ[d]オキサジアゾリル) であり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、ヘキシル)、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロブチル)、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、ハロゲン (例えば、フルオロ、クロロ)、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $C(O)H$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル (例えば、メトキシ)、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ (例えば、 CH_2OH)、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_3$ アルキル (例えば、 CH_2OCH_3)、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 (例えば、 CH_2NH_2)、 $-NH_2$ および $-C(O)OC_1-C_3$ アルキル (例えば、 $C(O)OEt$) からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

L^{2c} が、 C_1-C_6 アルキレン (例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2 、 $-(CH_2)_3-$) であり、

R^{2c} が、 $CO_2(C_1-C_3$ アルキル) または $-OC(O)C_1-C_3$ アルキルであり、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ または $-N(R^{40})$ (SO_2R^{4a}) であり、

R^{4a} が、 C_1-C_3 アルキル (例えば、メチル) であり、

R^{40} が、水素、 C_1-C_6 アルキル (例えば、エチル、プロピル、イソブチル、イソペンチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、3-フルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4,4,4-トリフルオロブチル)、 C_2-C_6 ハロアルケニル (例えば、5,6,6-トリフルオロヘキサ-5-エニル) または $-L^{4A}-R^{4c}$ であり

L^{4A} が、 C_1-C_{10} アルキレン (例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、5-メチルヘキシル) であり、

R^{4c} が、 $-O-R^{4b}$ であり、

R^{4b} が、水素または C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル) であり、

R^6 が、水素またはフッ素であり、

R^7 が、水素であり、

ここで、 G^{5b} 、 R^{5a} 、 R^{5e} および L^{5B} が本明細書において定義されている通りであり、 G^{5a} がさらに、本明細書に記載されている通り、場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

【0174】

実施形態には、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 が C であり、 V^2 が C であり、 V^3 が O であり (即ちベンゾフラニル)、ここで、 R^1 が (i)、(ii)、(iii) または (v) である式 (I) の化合物が含まれ得る。実施形態には、 R^1 が (i)、(ii)、(iii) または (v) である式 (I) の化合物が含まれ得る。こうした実施形態には、

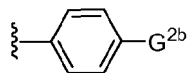
R^{1a} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン (例えば、フルオロ)、 C_1-C_3 アルキル (例えば、) または C_1-C_3 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) であり、

R^{1b} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル）であり、ここで、2つのジェミナルな R^{1b} が一緒になって、場合によってオキソであり、

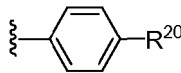
R^2 が、 R^2-II または R^2-IV

【0175】

【化37】



R^2-II



R^2-IV

10

であり、

R^{20} が、水素、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 C_2-C_{10} アルケニル（例えば、ヘキサ-1-エニル）、 $-N(R^{2a})$ (G^{2b})、 $-O-G^{2b}$ 、 $-O-L^{2c}-G^{2b}$ 、 $-O-C_1-C_{10}$ アルキル（例えば、 $-O$ -メチル）、 $-O-L^{2c}-R^{2c}$ または $-C(=CH_2)G^{2b}$ であり、

R^{2a} が、水素または C_1-C_3 アルキル（例えばメチル）であり、

R^{2b} が、 C_1-C_{10} アルキル（例えば、イソペンチル、イソプロピル）または $L^{2c}-R^{2c}$ であり、

G^{2b} が、 C_3-C_{10} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、 C_5-C_{10} シクロアルケニル（例えば、シクロヘキセニル）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、3員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール（例えば、ピリジル、チオフェニル、インドリル、ベンゾ[d]オキサジアゾリル）であり、ここで、 G^{2b} が C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 t -ブチル、ヘキシル）、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロブチル）、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 $C(O)H$ 、 $-O-C_1-C_3$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-H$ （例えば、 CH_2OH ）、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $O-C_1-C_3$ アルキル（例えば、 CH_2OCH_3 ）、 $C(O)H$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NH_2 （例えば、 CH_2NH_2 ）、 $-NH_2$ および $-C(O)OC_1-C_3$ アルキル（例えば、 $C(O)OEt$ ）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

20

30

L^{2c} が、 C_1-C_6 アルキレン（例えば、 CH_2 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 CH_2CH_2 、 $-(CH_2)_3-$ ）であり、

R^{2c} が、 $CO_2(C_1-C_3$ アルキル) または $-OC(O)C_1-C_3$ アルキルであり、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル、シアノ、 $-NH_2$ または $-N(R^{40})$ (SO_2R^{4a}) であり、

40

R^{4a} が、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル）であり、

R^{40} が、水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、エチル、プロピル、イソブチル、イソペンチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、4-メチルペンチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、3-フルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4-フルオロブチル、4,4,4-トリフルオロブチル）、 C_2-C_6 ハロアルケニル（例えば、5,6,6-トリフルオロヘキサ-5-エニル）または $-L^{4A}-R^{4c}$ であり、

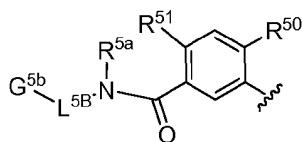
L^{4A} が、 C_1-C_{10} アルキレン（例えば、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、5-メチルヘキシル）であり、

R^{4c} が、 $-O-R^{4b}$ であり、

R^{4b} が、水素または C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル）であり、

50

R⁵ が、R⁵ - I I
【0176】
【化38】

R⁵-II

10

であり、

L^{5B} が、C₁ - C₆ アルキレン（例えば、-CH₂ -, -C(CH₃)₂ -, -C(CH₃)(H)CH₂ -, -C(CH₃)₂CH₂ -) または C₃ - C₈ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）であり、

G^{5b} が、C₃ - C₈ シクロアルキル（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）、C₆ - C₁₀ アリール（例えば、フェニル、ナフチル、インダニル）、3員から8員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル）であり、ここで、G^{5b} がオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ）、C₁ - C₆ アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁ - C₆ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、-O-R^{5d}（例えば、ヒドロキシ、メトキシ）、-CN、メトキシメチル、シアノメチルおよびG^{5c} からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

20

G^{5c} が、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロプロピル、フェニルまたは5員から6員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、G^{5c} がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、C₁ - C₆ アルキル（例えば、メチル、エチル）、C₁ - C₆ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、-O-C₁ - C₆ アルキル（例えば、メトキシ）および-O-C₁ - C₆ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

30

R⁵⁰ が、水素、C₁ - C₃ アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁ - C₃ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または-O-R^{5b} であり、

R⁵¹ が、水素、C₁ - C₃ アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁ - C₃ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、-O-C₁ - C₆ アルキル（例えば、メトキシ）、-O-C₁ - C₆ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）またはG^{5d} であり、

G^{5d} が、フェニル、テトラヒドロピリミジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニルまたはインドリルであり、

40

R^{5b} が、水素、C₁ - C₆ アルキル（例えば、メチル）、C₂ - C₆ アルケニル（例えば、アリル）、C₂ - C₆ アルキニル（例えば、プロパルギル）、C₁ - C₆ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル）、-L^{5D}-G^{5e}（例えば、結合-G^{5e}、-CH₂CH₂-ピロリジン-1-イル、-CH₂-ピロリジン-2-イル、-CH₂-ピロリジン-3-イル-CH₂CH₂-モルホリン-4-イル、-CH₂CH₂CH₂-モルホリン-4-イル、-CH₂CH₂-モルホリン-2-イル-CH₂CH₂-4-メチルピペラジン-1-イル、-CH₂CH₂-ピペリジニル、-CH₂-ピペリジン-3-イル、-CH₂-ピリジン-2-イル、-CH₂CH₂-ピリ

50

ジン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジン-4-イル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾール-4-イル)
 または $-\text{L}^{5\text{G}}-\text{R}^{5\text{C}}$ (例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$)であり、

$\text{R}^{5\text{C}}$ が、 $-\text{CON}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ (例えば、 CONH_2)、 $-\text{O}-\text{R}^{5\text{g}}$ (例えば、 OH 、 OMe)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})_2$ (例えば、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$)、
 $-\text{S}-\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{a}})(\text{R}^{5\text{g}})$ (例えば、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{g}}$ または $-\text{N}(\text{R}^{5\text{g}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{g}}$ であり、

10

$\text{R}^{5\text{g}}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、2, 2-ジフルオロエチル) または $-\text{L}^{5\text{H}}-\text{G}^{5\text{e}}$ (例えば、結合 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル)であり、

$\text{L}^{5\text{D}}$ が、結合、 C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) または C_3-C_6 シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)であり、

$\text{G}^{5\text{e}}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_6 シクロアルキル (例えば、シクロブチル、シクロペンチル)、 C_6-C_{10} アリール (例えば、フェニル)、
 4から7員のヘテロシクリル (例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、
 4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル) または5員から6員のヘテロアリール
 (例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル)であり、ここで、 $\text{G}^{5\text{e}}$ がハ
 ロゲン (例えば、フルオロ)、オキソ、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル)、
 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$
 アルキル (例えば、 OCH_3) および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル (例えば、 OCF_3)
 からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換さ
 れており、

20

$\text{L}^{5\text{G}}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン (例えば
 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)であり、

30

$\text{R}^{5\text{d}}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは
 C_1-C_6 ハロアルキルであり、

$\text{R}^{5\text{a}}$ が、水素またはメチルであり、

R^6 が、水素である

化合物が含まれ得る。

【0177】

こうした実施形態には、

R^5 が $\text{R}^5-\text{I I}$ であり、

$\text{G}^{5\text{b}}$ がフェニルまたはピリジニル (例えばピリジン-2-イル)であり、ここで、 $\text{G}^{5\text{b}}$ がオキソ、ハロゲン (例えばフルオロ)、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル)、 C_1-C_6 ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル)、 $-\text{O}-\text{R}^{5\text{d}}$ (例えば、ヒドロキシ、メトキシ) および $-\text{CN}$ からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

40

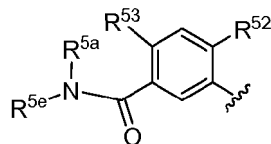
【0178】

こうした実施形態には、

R^5 が、 $\text{R}^5-\text{I V}$

【0179】

【化 3 9】

R⁵-IV

であり、

R^{5a}が、水素またはメチルであり、

R^{5e}が、水素、C₁－C₁₀アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、t－ブチル）、C₂－C₁₀アルケニル、C₂－C₁₀アルキニル（例えば、2－メチルブタ－3－イン－2－イル）、C₁－C₁₀ハロアルキル（例えば、1、1、1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）または－L^{5E}－R^{5f}（例えば、－C(CH₃)₂－CONHMe、－C(CH₃)₂－CONHCH₂CHF₂、－C(CH₃)₂－CO₂CH₃、－C(CH₃)₂CH₂－C(O)CH₃、－C(CH₃)₂－CONH－チアゾール－2－イル）であり、

R^{5f}が、－CON(R^{5a})(R^{5d})（例えば、CONHMe、CONHCH₂CHF₂、CONH－チアゾール－2－イル）、－O－R^{5d}（例えば、OMe）、－CN、－C(O)R^{5d}（例えば、C(O)CH₃）、－CO₂H、－CO₂R^{5d}（例えば、CO₂CH₃）、－N(R^{5d})C(O)N(R⁵)₂、－S(O)₂R^{5d}（例えば、S(O)₂Me）、－S(O)R^{5d}（例えば、S(O)Me）、－SO₂N(R^{5a})(R^{5d})（例えば、SO₂NH₂、SO₂NHEt）、－N(R^{5a})(R^{5d})、－N(R^{5d})C(O)R^{5d}（例えば、NHC(O)Me）または－N(R^{5d})S(O)₂R^{5d}（例えば、－NHS(O)₂Me）であり、

R^{5d}が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル、エチル）、C₁－C₆ハロアルキル（例えば、2、2－ジフルオロエチル）または－L^{5F}－G^{5c}（例えば、結合－チアゾール－2－イル）であり、

G^{5c}が、それぞれの出現において、それぞれ独立してC₃－C₈シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、C₆－C₁₀アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、G^{5c}がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、オキソ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、－O－C₁－C₆アルキル（例えば、メトキシ）および－O－C₁－C₆ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

R⁵²が、水素、C₁－C₃アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁－C₁₀ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）または－O－R^{5b}であり、

R⁵³が、水素、C₁－C₃アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、C₁－C₁₀ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、－O－C₁－C₆アルキル（例えば、メトキシ）または－O－C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）であり、

R^{5b}が、水素、C₁－C₆アルキル（例えば、メチル）、C₂－C₆アルケニル（例えば、アリル）、C₂－C₆アルキニル（例えば、プロパルギル）、C₁－C₆ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、2、2－ジフルオロエチル）、－L^{5D}－G^{5e}（例えば、結合－G^{5e}、－CH₂CH₂－ピロリジン－1－イル、－CH₂－ピロリジン－2－イル、－CH₂－ピロリジン－3－イル、－CH₂CH₂－モルホリン－4－イル、－CH₂CH₂CH₂－モルホリン－4－イル、－CH₂CH₂－モルホリン－2－イル、－CH₂CH₂CH₂－4－メチルピペラジン－1－イル、－CH₂CH₂－ピペリジニル、

10

20

30

40

50

—CH₂—ピペリジン—3—イル、—CH₂—ピリジン—2—イル、—CH₂CH₂—ピリジン—2—イル、—CH₂—ピリジン—4—イル、—CH₂—イミダゾール—4—イル) または—L^{5G}—R^{5c} (例えば、—CH₂CH₂OH、—CH₂CH(CH₃)OH、—CH₂CH(CH₂CH₃)OH、—CH₂CH₂OMe、—CH₂CONH₂、—CH₂CH₂CONH₂、—CH₂CH₂NH₂、—CH₂CH₂N(CH₃)₂、—CH₂CH₂NHC(O)NH₂、—CH₂CN) であり、

G^{5e} が、C₃—C₆ シクロアルキル (例えば、シクロブチル、シクロペンチル)、C₆—C₁₀ アリール (例えば、フェニル)、4 員から 7 員のヘテロシクリル (例えば、モルホリン—4—イル、ピロリジン—1—イル、4 メチルピペラジン—1—イル、ピペリジニル) または 5 員から 6 員のヘテロアリール (例えば、ピリジン—2—イル、イミダゾール—4—イル) であり、ここで、G^{5e} がハロゲン (例えば、フルオロ)、オキソ、C₁—C₆ アルキル (例えば、メチル、エチル)、C₁—C₆ ハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル)、—OH、—O—C₁—C₆ アルキル (例えば、OCH₃) および—O—C₁—C₆ ハロアルキル (例えば、OCF₃) からなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

R^{5c} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して—CON(R^{5a})(R^{5g}) (例えば、CONH₂)、—O—R^{5g} (例えば、OH、OMe)、—OC(O)R^{5g}、—CN、—C(O)R^{5g}、—CO₂H、—CO₂R^{5g}、—N(R^{5g})C(O)N(R^{5g})₂ (例えば、NHC(O)NH₂)、—S—R^{5g}、—S(O)₂R^{5g}、—S(O)R^{5g}、—SO₂N(R^{5a})(R^{5g})、—N(R^{5a})(R^{5g}) (例えば、NH₂、N(CH₃)₂)、—N(R^{5g})C(O)R^{5g} または—N(R^{5g})S(O)₂R^{5g} であり、

R^{5g} が、水素、C₁—C₆ アルキル (例えば、メチル、エチル)、C₁—C₆ ハロアルキル (例えば、2, 2—ジフルオロエチル) または—L^{5H}—G^{5e} (例えば、結合—C₃—C₆ シクロアルキル、—CH₂—C₃—C₆ シクロアルキル) であり、

L^{5D} が、結合、C₁—C₆ アルキレン (例えば、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—) または C₃—C₆ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル) であり、

L^{5E} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C₁—C₆ アルキレン (例えば —(CH₂)₂—、—C(CH₃)₂—、—C(CH₃)₂CH₂—) であり、ここで、L^{5E} が 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5F} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C₁—C₆ アルキレン (例えば、—CH₂—) であり、ここで、L^{5F} が 1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されており、

L^{5G} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C₁—C₆ アルキレン (例えば —(CH₂)₂—、—C(CH₃)₂—、—C(CH₃)₂CH₂—、—CH₂CH(CH₃)—) であり、

L^{5H} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C₁—C₆ アルキレン (例えば、—CH₂—) であり、ここで、L^{5H} がそれぞれ、1 個、2 個、3 個または 4 個のハロゲンおよび 1 個または 2 個のヒドロキシで場合によって置換されている化合物が含まれる。

【0180】

こうした実施形態には、

R⁵ が、R⁵—I V であり、

R^{5a} が、水素またはメチルであり、

R^{5e} が、水素、C₁—C₁₀ アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、n—ブチル、イソブチル、t—ブチル)、C₂—C₁₀ アルケニルまたは C₂—C₁₀ アルキニル (例えば、2—メチルブター3—イン—2—イル)、C₁—C₁₀ ハロアルキル (例えば、1, 1, 1—トリフルオロ—2—メチルプロパン—2—イル) であり、

$R^{5\ 2}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）または $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）であり、

$R^{5\ 3}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）、 C_1-C_3 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）または $G^{5\ d}$ であり、

$G^{5\ d}$ が、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロピリミジニル）または5員から10員のヘテロアリール（例えば、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、イソキノリニル、インドリル）であり、ここで、 $G^{5\ d}$ がオキソ、ハロゲン（例えばフルオロ、クロロ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-O-R^{5\ d}$ （例えば、メトキシ、エトキシ）、 $-CN$ 、 $-N(R^{5\ a})C(O)R^{5\ d}$ （例えば、 $NHC(O)Me$ ）、 $-CON(R^{5\ a})(R^{5\ d})$ （例えば、 $CONH_2$ 、 $CONHEt$ ）、 $-C(O)R^{5\ d}$ （例えば、 $C(O)Me$ ）、 $-OC(O)R^{5\ d}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5\ d}$ （例えば、 CO_2Me ）、 $-N(R^{5\ a})C(O)N(R^{5\ d})_2$ （例えば、 $NHC(O)NHMe$ ）、 $-S-R^{5\ d}$ 、 $-S(O)_2R^{5\ d}$ （例えば、 $S(O)_2Me$ ）、 $-S(O)R^{5\ d}$ （例えば、 $S(O)Me$ ）、 $-SO_2N(R^{5\ a})(R^{5\ d})$ （例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHEt ）、 $-N(R^{5\ a})(R^{5\ d})$ （例えば、 NH_2 ）、 $-N(R^{5\ a})S(O)_2R^{5\ d}$ （例えば、 $-NHSS(O)_2Me$ ）、 $N(R^{5\ a})C(O)O(R^{5\ d})$ （例えば、 $NHC(O)OMe$ ）、 $-L^{5\ c}-O-R^{5\ d}$ （例えば、ヒドロキシメチル、メトキシメチル）、 $-L^{5\ c}-CN$ （例えば、シアノメチル）、 $G^{5\ c}$ （例えば、フェニル）および $-L^{5\ c}-G^{5\ c}$ （例えば、ベンジル）からなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されており、

$R^{5\ d}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル）、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、2, 2-ジフルオロエチル）または $-L^{5\ f}-G^{5\ c}$ （例えば、結合-チアゾール-2-イル）であり、

$L^{5\ c}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレンまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり、ここで、 $L^{5\ c}$ がそれぞれ、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

$L^{5\ f}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ここで、 $L^{5\ f}$ が1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されており、

$G^{5\ c}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_3-C_8 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、4員から10員のヘテロシクリルまたは5員から10員のヘテロアリール（例えば、ピリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）であり、ここで、 $G^{5\ c}$ がハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ）、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル（例えば、メトキシ）および $-O-C_1-C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

【0181】

こうした実施形態には、

$R^{5\ a}$ が、水素またはメチルであり、

$R^{5\ e}$ が、水素、 C_1-C_{10} アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル）、 C_2-C_{10} アルケニルまたは C_2-C_{10} アルキニル（例えば、2-メチルブター-3-イン-2-イル）、 C_1-C_{10} ハロアルキル（

例えば、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)であり、

$R^{5\ 2}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル)、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ)または $-O-R^{5\ b}$ であり、

$R^{5\ 3}$ が、水素、 C_1-C_3 アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル)、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ)、 $-O-C_1-C_6$ アルキル(例えば、メトキシ)または $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル(例えば、トリフルオロメトキシ)であり、

$R^{5\ b}$ が、水素、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル)、 $-L^{5\ d}-G^{5\ e}$ (例えば、結合-シクロプロピル、結合-シクロブチル、 $-CH_2CH_2$ -ピロリジン-1-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-3-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -4-メチルピペラジン-1-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピペリジニル、 $-CH_2$ -ピペリジン-3-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-CH_2$ -ピリジン-4-イル、 $-CH_2$ -イミダゾール-4-イル)または $-L^{5\ g}-R^{5\ c}$ (例えば、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2CN$)であり、

$G^{5\ e}$ が、 C_3-C_6 シクロアルキル(例えば、シクロブチル、シクロペンチル)、 C_6-C_{10} アリール(例えば、フェニル)、4員から7員のヘテロシクリル(例えば、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジニル)または5員から6員のヘテロアリール(例えば、ピリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル)であり、ここで、 $G^{5\ e}$ がハロゲン(例えば、フルオロ)、オキソ、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル(例えば、 OCH_3)および $-O-C_1-C_6$ ハロアルキル(例えば、 OCF_3)からなる群から選択される1個、2個、3個または4個の置換基で場合によって置換されている。

【0182】

$R^{5\ c}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $-CON(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ (例えば、 $CONH_2$)、 $-O-R^{5\ g}$ (例えば、 OH 、 OMe)、 $-OC(O)R^{5\ g}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{5\ g}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{5\ g}$ 、 $-N(R^{5\ g})C(O)N(R^{5\ g})_2$ (例えば、 $NHC(O)NH_2$)、 $-S-R^{5\ g}$ 、 $-S(O)_2R^{5\ g}$ 、 $-S(O)R^{5\ g}$ 、 $-SO_2N(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ 、 $-N(R^{5\ a})(R^{5\ g})$ (例えば、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$)、 $-N(R^{5\ g})C(O)R^{5\ g}$ または $-N(R^{5\ g})S(O)_2R^{5\ g}$ であり、

$R^{5\ g}$ が、水素、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル)、 C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、2, 2-ジフルオロエチル)または $-L^{5\ h}-G^{5\ e}$ (例えば、結合- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、

$L^{5\ d}$ が、結合、 C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$)または C_3-C_6 シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であり、

$L^{5\ g}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$)であり、

$L^{5\ h}$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、ここで、 $L^{5\ h}$ がそれぞれ、1個、2個、3個または4個のハロゲンおよび1個または2個のヒドロキシで場合によって置換されている化合物が含まれ得る。

10

20

30

40

50

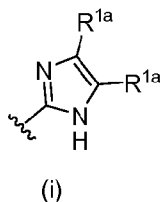
【0183】

式(I)の開示の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである(即ちベンゾフラニル)、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNである((即ちピラゾロ[1, 5- α]ピリジニル)実施形態は、 R^1 が(i)である化合物が含まれ得る実施形態であり、式中、各 R^{1a} は独立して水素またはメチルである。

【0184】

【化40】

10

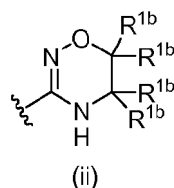


式(I)の化合物の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである(即ちベンゾフラニル)、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNである((即ちピラゾロ[1, 5- α]ピリジニル)実施形態は、 R^1 が(ii)である化合物が含まれ得る実施形態であり、式中、各 R^{1b} は独立して水素またはメチルである。

20

【0185】

【化41】



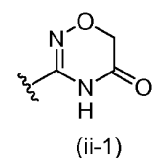
30

式(I)の化合物の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである(即ちベンゾフラニル)、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNである((即ちピラゾロ[1, 5- α]ピリジニル)実施形態は、 R^1 が(ii-1)である化合物が含まれ得る実施形態である。

【0186】

【化42】

40



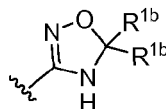
式(I)の化合物の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである(即ちベンゾフラニル)、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり

50

、 V^2 がNであり、 V^3 がNである（（即ちピラゾロ〔1，5- α 〕ピリジニル）実施形態は、 R^1 が（iii）である化合物が含まれ得る実施形態であり、式中、各 R^{1b} は独立して水素またはメチルである。

【0187】

【化43】



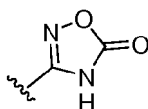
(iii)

10

式（I）の化合物の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである（即ちベンゾフラン）、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNである（（即ちピラゾロ〔1，5- α 〕ピリジニル）実施形態は、 R^1 が（iii-1）である化合物が含まれ得る実施形態である。

【0188】

【化44】



(iii-1)

20

式（I）の化合物の前述の態様、実施形態および記載のそれぞれによると、 W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がCであり、 V^3 がOである（即ちベンゾフラン）、または W^1 が CR^6 であり、 W^2 が CR^5 であり、 W^3 が CR^4 であり、 W^4 が CR^3 であり、 V^1 がCであり、 V^2 がNであり、 V^3 がNである（（即ちピラゾロ〔1，5- α 〕ピリジニル）実施形態は、 R^1 が（v）である化合物が含まれ得る実施形態であり、式中、 R^{1a} は水素である。

【0189】

例証的な化合物には、これらに限定されないが、

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド；

N-〔〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-6-イル）-1，3-チアゾール-5-イル〕メチル〕-N-〔3-（1H-イミダゾール-2-イル）-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-（3-メチルブチル）メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-（4-ヒドロキシブチル）メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール-2-イル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔4-（メチルスルホニル）ブチル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール

40

50

ー 2-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- [3- (3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) プロピル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- [2- (メチルスルホニル) エチル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド;

10

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) - 3- (5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) - 3- (5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- [2- (メチルスルホニル) エチル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) - 3- (5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- [2- (メチルスルフィニル) エチル] メタンスルホンアミド;

20

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) - 3- (5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド;

3- { [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } プロパン-1-スルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) - 3- (1H-イミダゾール-2-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル] - N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド;

30

N- [2- (4-アニリノフェニル) - 5-シクロプロピル-3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (3-メチルブチル) メタンスルホンアミド;

3- [3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) - 2- (4-メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] - 4-メチル-N- (1-フェニルシクロプロピル) ベンズアミド;

N- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル] - N- (1-フェニルエチル) メタンスルホンアミド;

40

N-ベンジル-N- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N- { [2-ブromo-4- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル } - N- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル] - N- { [2- (1H-インドール-5-イル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル } メタンスルホンアミド;

N- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) - 2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル] - N- ({ 2- [4- (メチルスルフィニル) フェニル] - 1, 3-チアゾール-

50

5-イル}メチル)メタンスルホンアミド;
 $N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-\{[2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}$ メタンスルホンアミド;
 $N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-\{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}$ メタンスルホンアミド;
 $N-\{[2-(2, 4-ジ-tert-ブトキシピリミジン-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]$ メタンスルホンアミド;
 $N-(\{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル\}メチル)-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]$ メタンスルホンアミド;
 $N-\{[2-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]$ メタンスルホンアミド;
 $N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-\{[2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}$ メタンスルホンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-\{[2-(1H-インドール-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル\}$ メタンスルホンアミド;
 $N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]$ メタンスルホンアミド;
エチル $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(メチルスルホニル)$ グリシネート;
 $N-(シクロペンチルメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]$ メタンスルホンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-フェニルエチル)$ メタンスルホンアミド;
 $N^2-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N^2-(メチルスルホニル)$ グリシンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フェノキシプロピル)$ メタンスルホンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)$ メタンスルホンアミド;
 $N-ブチル-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]$ メタンスルホンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メチルペンチル)$ メタンスルホンアミド;
 $N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フェニルプロピル)$ メタンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

N- (4- { [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} ブチル) -N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-フェノキシエチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) メタンスルホンアミド;

N- (シクロヘキシルメチル) -N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

5- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ペンチルアセテート;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-メトキシエチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] メタンスルホンアミド;

N- (3-シアノプロピル) -N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

エチル 5- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ペンタノアート;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (ピロリジン-3-イルメチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- イソプロピルメタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (シクロプロピルメチル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (3-メチルブター-2-エン-1-イル) メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- エチルメタンスルホンアミド;

N- アリル -N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] メタンスルホンアミド;

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－〔3－（ジメチルアミノ）プロピル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－〔3－（モルホリン－4－イル）プロピル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－〔2－（1，1－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－3－イル）エチル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－〔3－〔2－（2，5－ジメチル－1H－ピロール－1－イル）－1，3－チアゾール－4－イル〕プロピル〕メタンスルホンアミド；

10

N－（シアノメチル）－N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－プロピルメタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（3－ヒドロキシプロピル）メタンスルホンアミド；

20

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－イソブチルメタンスルホンアミド；

N－〔（2－ブromo－1，3－チアゾール－5－イル）メチル〕－N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスルホンアミド；

メチル4－〔〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕（メチルスルホニル）アミノ〕ブタノエート；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（3－メトキシプロピル）メタンスルホンアミド；

30

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－ペンチルメタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－ヘキシルメタンスルホンアミド；

N－（2－シクロヘキシルエチル）－N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（4－オキソペンチル）メタンスルホンアミド；

40

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－〔2－（メチルチオ）エチル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（テトラヒドロフラン－2－イルメチル）メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（4－メチルペンタ－3－エン－1－イル）メタンスルホンアミド；

50

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(5-オキソヘキシル)メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔3-(モルホリン-4-イルスルホニル)プロピル〕メタンスルホンアミド；

3-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕(メチルスルホニル)アミノ〕プロパン-1-スルホンアミド；

10

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔2-(ピロリジン-1-イル)エチル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(4-フルオロブチル)メタンスルホンアミド；

20

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(3-フルオロプロピル)メタンスルホンアミド；

3-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕(メチルスルホニル)アミノ〕-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド；

30

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔2-(メチルスルホニル)エチル〕メタンスルホンアミド；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド；

4-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕(メチルスルホニル)アミノ〕ブタン酸；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔3-(フェニルスルホニル)プロピル〕メタンスルホンアミド；

40

5-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕(メチルスルホニル)アミノ〕ペンタンアミド；

5-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕(メチルスルホニル)アミノ〕ペンタン酸；

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)

50

メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- {3- [(メチルスルホニル) アミノ] プロピル} メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [2- (エチルスルホニル) エチル] メタンスルホンアミド；

10

N- [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-4-イル) エチル] -N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシペンチル) メタンスルホンアミド；

20

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (メチルスルホニル) プロピル] メタンスルホンアミド；

4- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} -N, N-ジメチルブタンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4- (モルホリン-4-イル) -4-オキソブチル] メタンスルホンアミド；

30

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4-オキソ-4- (ピペリジン-1-イル) ブチル] メタンスルホンアミド；

4- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} -N- (メチルスルホニル) ブタンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシ-4-メチル-3-オキソペンチル) メタンスルホンアミド；

40

4- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} -N-メチルブタンアミド；

4- { [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ブタンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール

50

－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル］－N－（3，4－ジヒドロキシブチル）メ
タンスルホンアミド；

N－（2－アミノエチル）－N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）
－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスルホ
ンアミド；

N－（3－アミノプロピル）－N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）
－3－（1H－イミダゾール－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスル
ホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－2－（4－フルオロフェニル）－3－（1H－イミダゾール
－2－イル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－〔（1，1－²H₂）ヘキシル〕メ
タンスルホンアミド；

10

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
〔3－（1，1－ジオキシドチオモルホリン－4－イル）プロピル〕メタンスルホンアミ
ド；

N－（5－シアノ－5－メチルヘキシル）－N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－
ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニ
ル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕メタンスルホンアミド；

ジエチル（3－〔〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－
オキサジアジン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－
イル〕（メチルスルホニル）アミノ〕プロピル）ホスホネート；

20

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
（4，4，4－トリフルオロプロピル）メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
（3，3，3－トリフルオロプロピル）メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
〔3－（1H－ピロール－1－イル）プロピル〕メタンスルホンアミド；

30

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
（5，6，6－トリフルオロヘキサ－5－エン－1－イル）メタンスルホンアミド；

エチル4－〔〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキ
サジアジン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル
〕（メチルスルホニル）アミノ〕ブタノエート；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
〔4－（メチルスルホニル）ブチル〕メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
〔2－（1，1－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－3－イル）エチル〕メタンスルホ
ンアミド；

40

3－〔〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジア
ジン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕（メ
チルスルホニル）アミノ〕プロパン－1－スルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ
ン－3－イル）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ベンゾフラン－6－イル〕－N－
（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）メタンスルホンアミド；

N－〔5－シクロプロピル－3－（5，6－ジヒドロ－4H－1，2，4－オキサジアジ

50

- ン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-(3-シアノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド；
- 4-{[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタン酸；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルフィニル)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド；
- N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド；

- N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(エチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(エチルスルフィニル)プロピル]メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド; 10
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)エチル]メタンスルホンアミド; 20
- N- {5-シクロプロピル-3-[(5, 5- $^2\text{H}_2$)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド; 30
- N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;
- N- [5-シクロプロピル-3-(5-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド; 40
- N- [5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;
- 4-{[5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタン酸;
- N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド;
- N- [3-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-5-シクロプロピル-2-
- 50

(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

10

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[3-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-イル]-1H-イミダゾール;

20

N-{5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-[4-(1-フェニルビニル)フェニル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-{4-[(1E)-ヘキサ-1-エン-1-イル]フェニル}-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;

N-[2-(4-アニリノフェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド;

30

N-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド;

N-{5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド;

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド;

(1Z)-4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ

50

} -N-ヒドロキシブタンイミドアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (1H-テトラゾール-5-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

(1Z) -4- { [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} -N-ヒドロキシブタンイミドアミド；

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-3- (5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [3- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) プロピル] メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-ヒドロキシブチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- (2-ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド；

N- [5-シクロプロピル-2- (4-フルオロフェニル) -3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) メチル] メタンスルホンアミド；

3- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) -2- (4-メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] -4-メチル-N- (1-フェニルシクロプロピル) ベンズアミド；および

N- [5-シクロプロピル-3- (4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)

10

20

30

40

50

－ 2 －（ 4－フルオロフェニル）－ 1－ベンゾフラン－ 6－イル〕メタンスルホンアミドが含まれる。

【 0 1 9 0 】

異性体

本開示は様々な立体異性体およびこれらの混合物を企図し、これらはこの開示の範囲内に明確に含まれる。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物が含まれる。本出願の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含有する市販の出発原料から合成的に、またはラセミ混合物の調製、続いて当業者によく知られている分割によって調製することができる。分割のこれらの方法は、（ 1 ）エナンチオマーの混合物をキラル補助基に付着させること、ジアステレオマーの生じた混合物を再結晶化もしくはクロマトグラフィーによって分離すること、および光学的に純粋な生成物を助剤から単体分離すること、または（ 2 ）光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラム上で直接分離することによって例証される。

10

【 0 1 9 1 】

幾何異性体が、開示されている化合物に存在し得る。本開示は、炭素－炭素二重結合、炭素－窒素二重結合、シクロアルキル基または複素環基の周囲の置換基の配置から生じる様々な幾何異性体およびこれらの混合物を企図する。炭素－炭素二重結合または炭素－窒素結合の周囲の置換基は Z または E 立体配置であると指定され、シクロアルキルまたは複素環の周囲の置換基はシスまたはトランス配置であると指定される。

20

【 0 1 9 2 】

本明細書において開示されている化合物は、互変異性の現象を呈することがあることを理解されるべきである。

【 0 1 9 3 】

したがって、この明細書内の式図は、可能な互変異性または立体異性体形態の 1 種のみを表すことがある。開示されている化合物は、任意の互変異性または立体異性体の形態およびこれらの混合物を包含し、化合物または式図の呼称の範囲内で利用される 1 種の互変異性または立体異性体の形態に単に限定されないことを理解されるべきである。

【 0 1 9 4 】

同位体

本開示には、1 個または複数の原子が、通常自然界に見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実がなければ、開示されている化合物と同一である同位体標識化合物も含まれる。開示されている化合物中の封入に適切な同位体の例は、これらに限定されないが、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl など水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素である。重水素などのより重い同位体、即ち ^2H での置換は、より大きい代謝安定性、例えば増加されたインビボ半減期または低減された投与量要求から生じる特定の治療的利点を与えることができ、それゆえに、一部の状況で用いることがある。ポジトロン放出同位体を組み込む化合物は、受容体の分布を決定するための医用撮像およびポジトロン放出断層撮影（PET）の研究において有用である。式（ I ）の化合物に組み込むことができる適切なポジトロン放出同位体は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O および ^{18}F である。本開示の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られている従来技術によって、または非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付例に記載されているものに類似した過程によって調製することができる。

30

40

【 0 1 9 5 】

塩

この開示は、一部において、開示されている化合物の全ての塩も対象とする。化合物の塩は、例えば、異なる温度および湿度における増強された医薬品安定性、または水もしくは他の溶媒における望ましい可溶性など塩の特性の 1 つまたは複数により有利であり得る

50

。塩が（例えば、インビトロの文脈において用いられるのとは対照的に）患者に投与されることを意図される場合、塩は、薬学的に許容され得る、および／または生理的に適合性があり得る。「薬学的に許容される」という用語は、修飾される名詞が医薬品としてまたは医薬品の一部としての使用に適切であることを意味するために、この開示において形容詞として使用される。薬学的に許容される塩には、例えば、アルカリ金属塩を形成するため、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために通常使用される塩が含まれる。一般に、これらの塩は通常、例えば、適切な酸または塩基と開示されている化合物とを反応させることによる常法によって調製することができる。

【0196】

開示されている化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。適当な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸が含まれる。適当な有機酸には一般に、例えば、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸およびスルホン酸の部類が含まれる。適当な有機酸の具体例には、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、ジグルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシベンゾエート、フェニルアセテート、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、エチルエタンスルホネート、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホネート、アルゲン酸、ベーターヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、ガラクトン酸、アジピン酸、アジピン酸、アルギン酸、重硫酸、酪酸、樟脳、樟脳スルホン酸、シクロペンタンプロピオネート、ドデシル硫酸、グリコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ニコチン酸、シュウ酸、パルモ酸、ペクチン酸、2-ナフタレンスルホネート、3-フェニルプロピオネート、ピクリン酸、ピバル酸、チオシアン酸、トシル酸およびウンデカン酸が含まれる。

【0197】

開示されている化合物の薬学的に許容される塩基付加塩には、例えば、金属塩および有機塩が含まれる。金属塩には、アルカリ金属（Ia族）塩、アルカリ土類金属（IIa族）塩、および他の生理学的に許容される金属塩が含まれ得る。こうした塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作製することができる。有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインなどのアミンから作製することができる。塩基性窒素含有基は、低級アルキル（C₁-C₆）ハロゲン化物（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、ハロゲン化アリールアルキル（例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）、および他のものなどの薬剤で四級化することができる。

【0198】

純度

任意のレベルの純度（純粋および実質的に純粋を含める。）を有する開示されている化合物（およびこれらの塩）は、本開示の範囲内である。化合物／塩／異性体に関して「実質的に純粋」という用語は、化合物／塩／異性体を含有する調製物／組成物が、約85重量％超の化合物／塩／異性体、約90重量％超の化合物／塩／異性体、約95重量％超の化合物／塩／異性体、約97重量％超の化合物／塩／異性体、および約99重量％超の化合物／塩／異性体を含有することを意味する。

【0199】

組成物

この本開示は、一部において、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種

10

20

30

40

50

または複数を含む組成物も対象とする。一部の実施形態において、組成物は、1つまたは複数の実質的に相純粋な結晶性形態を含む。組成物は医薬品組成物であってよい。

【0200】

一部の実施形態において、組成物はさらに、1種または複数の追加の治療剤を含む。こうした治療剤には、C型肝炎を処置するために使用される1種または複数の治療剤（例えば、インターフェロンもしくはインターフェロン／リバビリンの組合せ、または例えばHCVポリメラーゼ阻害剤もしくはHCVプロテアーゼ阻害剤などのHCV阻害剤）が含まれ得る。開示されている化合物および／またはこの塩は、C型肝炎を処置するために使用される治療剤以外の治療剤（例えば、リトナビルなどの抗HIV薬）と同時投与することもできる。

10

【0201】

組成物は、投与方法に依存し得、1種または複数の従来の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび／またはビヒクル（一緒になって「賦形剤」と称される。）を含むことができる。薬物の処方は、一般に、例えばHoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) およびAnsel's Pharmaceutical Dosage FormsおよびDrug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) において考察されている。

【0202】

経口投与のための固体剤形には、例えば、カプセル剤、錠剤、丸薬、散剤および顆粒剤が含まれる。こうした固体剤形において、開示されている化合物または塩は、普通、1種または複数の賦形剤と組み合わせられる。経口で投与される場合、化合物または塩は、例えばラクトース、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンならびに／またはポリビニルアルコールと混合し、次いで、好都合な投与用に錠剤化またはカプセル化することができる。こうしたカプセル剤または錠剤は、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース中における化合物または塩の分散液で提供することができるので、制御放出処方物を含有することができる。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合において、剤形は、クエン酸ナトリウムなどの緩衝剤、またはマグネシウム、または炭酸カルシウム、またはビカーボネートを含むこともできる。錠剤および丸薬は、追加として、腸溶コーティング剤を用いて調製することができる。

20

30

【0203】

経口投与のための液体剤形には、例えば、薬学的に許容される乳剤（水中油型および油中水型の乳剤の両方を含める。）、液剤（水性および非水性の液剤の両方を含める。）、懸濁剤（水性および非水性の懸濁剤の両方を含める。）、シロップ剤、および当技術で通常使用される不活性希釈剤（例えば、水）を含有するエリキシル剤が含まれる。こうした組成物は、例えば、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、香味剤（例えば、甘味剤）および／または芳香剤を含むこともできる。

40

【0204】

非経口投与には、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射および注入が含まれる。注射可能な調製物（例えば、滅菌の注射可能な水性または油性の懸濁液）は、適当な分散剤、湿潤剤および／または懸濁剤を使用する公知技術に従って処方することができる。許容されるビヒクルおよび溶媒には、例えば、水、1, 3-ブタンジオール、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、無刺激性固定油（例えば、合成のモノまたはジグリセリド）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、ジメチルアセトアミド、界面活性剤（例えば、イオン性および非イオン性界面活性剤）および／またはポリエチレングリコールが含まれる。

【0205】

非経口投与のための処方物は、例えば、経口投与のための処方物中に使用するための記

50

述されている賦形剤の1種または複数を有する滅菌粉末または顆粒から調製することができる。本発明の化合物または塩は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび／または様々な緩衝剤中に溶解させることができる。pHは、必要であれば、適当な酸、塩基または緩衝剤で調整することができる。

【0206】

直腸投与のための坐剤は、例えば、本発明の化合物または塩と、常温では固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸中で融解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製することができる。適当な賦形剤には、例えばカカオ脂、合成のモノ、ジもしくはトリグリセリド、脂肪酸および／またはポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0207】

局所投与には、経皮パッチなどの経皮投与またはイオントフォーシス装置の使用が含まれる。

【0208】

製薬技術において知られている他の賦形剤および投与の様式も使用することができる。

【0209】

化合物または塩の総1日用量（単一用量または分割用量で投与される。）は、約0.01mg/kgから約100mg/kg、約0.001mg/kgから約30mg/kg、または約0.01mg/kgから約10mg/kg（即ち、体重1kg当たりの化合物または塩のmg）であってよい。投与単位組成物は、こうした量またはこれらの約数量を含有することで、日用量を構成することができる。多くの場合、化合物または塩の投与は複数回反復される。1日当たりの複数回用量は、通常、所望であれば総1日用量を増加させるために使用することができる。

20

【0210】

投与計画に影響する因子には、患者のタイプ、年齢、重量、性別、食事療法および状態；病態の重症度；病態の重症度；投与の経路；使用される特定の化合物または塩の活性、効力、薬物動態学および毒性学プロファイルなどの薬理学的考慮；薬物送達システムが利用されるかどうか；ならびに該化合物または塩が合剤の一部として投与されるかどうかが含まれる。したがって、実際に用いられる投与計画は広く変動することができ、したがって、上記に説明されている投与計画から誘導することができる。

30

【0211】

キット

この開示は、一部において、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数を含むキットも対象とする。キットは、場合によって、1種または複数の追加の治療剤、および／または例えばキットを使用するための指示書を含有することができる。

【0212】

使用の方法

この開示は、一部において、リボ核酸（RNA）ウイルスの複製を阻害するための方法も対象とする。該方法は、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数にウイルスを曝露するステップを含む。一部の実施形態において、RNAウイルスの複製はインビトロで阻害される。他の実施形態において、RNAウイルスの複製はインビボで阻害される。一部の実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスは一本鎖のプラスセンスRNAウイルスである。一部のこうした実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスはフラビウイルス科ファミリーからのウイルスである。一部のこうした実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスはHCVである。実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスは、HCV遺伝子型1a、1b、2a、3aおよび4aの任意の1つである。実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスは、HCVの突然変異形態である。実施形態において、複製が阻害されているRNAウイルスは、HCV遺伝子型1aまたは1bの突然変異形態である。実施形態にお

40

50

いて、HCV遺伝子型1aまたは1bに出現する突然変異はC316Y突然変異である。

【0213】

この開示は、一部において、HCV RNAポリメラーゼを阻害するための方法も対象とする。該方法は、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数とポリメラーゼを曝露するステップを含む。一部の実施形態において、HCV RNAポリメラーゼ活性はインビトロで阻害される。他の実施形態において、HCV RNAポリメラーゼ活性はインビボで阻害される。実施形態において、複製が阻害されているHCV RNAポリメラーゼは、HCV RNAポリメラーゼ遺伝子型1aまたは1bの突然変異形態である。実施形態において、HCV RNAポリメラーゼ遺伝子型1aまたは1bに出現する突然変異はC316Y突然変異である。

10

【0214】

「阻害する」という用語は、RNAウイルス複製／HCVポリメラーゼ活性のレベルをインビトロまたはインビボのいずれか一方で低減することを意味する。例えば、開示されている化合物／塩が、ウイルスが化合物／塩に曝露される前のRNAウイルス複製のレベルと比較して、RNAウイルス複製のレベルを少なくとも約10%低減するならば、化合物／塩はRNAウイルス複製を阻害する。一部の実施形態において、化合物／塩は、RNAウイルス複製を少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%阻害することができる。

20

【0215】

この開示は、一部において、HCV RNAポリメラーゼを阻害することによって処置することができる疾患を処置するための方法も対象とする。したがって、この開示は、一部において、こうした処置が必要な動物におけるC型肝炎を処置するための方法も対象とする。これらの方法は、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数、ならびに場合によって1種または複数の追加の治療剤を動物に投与するステップを含む。一部の実施形態において、治療有効量の化合物および／または塩が動物に投与される。「処置する」は、処置される疾患のリスクを寛解、抑制、根絶、予防、低減、および／または発症を遅延させることを意味する。出願人らは、「処置する」という用語が、臓器移植のための候補であるHCV陰性患者に対する、開示されている化合物および／またはこれらの塩の投与を包含することを明確に意図する。処置の方法はヒトでの使用に特に適当であるが、他の動物、特に哺乳動物で使用するすることができる。「治療有効量」または「有効量」は、標的とされる状態を処置する目的を達成する量である。

30

【0216】

一部の実施形態において、該方法は、開示されている化合物および／または塩が、第2の（またはさらに第3、第4などの）化合物、例えば別の抗ウイルス治療剤など、例えばC型肝炎を処置するために使用される抗ウイルス治療剤など（例えば、インターフェロンもしくはインターフェロン／リバビリン組合せ、または例えばHCVポリメラーゼ阻害剤もしくはHCVプロテアーゼ阻害剤などのHCV阻害剤）と同時投与される併用療法を含む。開示されている化合物および／またはこの塩は、C型肝炎を処置するために使用される治療剤以外の治療剤（例えば、リトナビルなどの薬物動態学的追加免疫剤）と同時投与することもできる。これらの同時投与実施形態において、開示されている化合物および／またはこの塩ならびに第2などの治療剤は、実質的に同時方式（例えば、または互いに約5分以内）において、逐次方式において、または両方で投与することができる。こうした併用療法には1種の治療剤を複数回で他の投与間に投与することが含まれ得ることが企図される。各薬剤の投与間の時間周期は、数秒（以下）から数時間または数日を範囲とすることができ、例えば、各組成物および活性成分の特性（例えば、効力、可溶性、生物学的利用能、半減期および動力学プロファイル）ならびに患者の状態に依存する。開示されている化合物および／または塩ならびに第2などの治療剤は、単一処方物において投与することもできる。

40

【0217】

50

この開示は、一部において、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数、ならびに場合によって1種または複数の追加の治療剤の、薬物を調製するための使用も対象とする。一部の実施形態において、薬物は、1種または複数の追加の治療剤との同時投与用である。

【0218】

一部の実施形態において、薬物は、RNAウイルスの複製の阻害用である。

【0219】

一部の実施形態において、薬物は、C型肝炎の処置用である。

【0220】

この開示は、一部において、薬物として使用するための、開示されている化合物および／またはこれらの塩の1種または複数、ならびに場合によって1種または複数の追加の治療剤も対象とする。一部の実施形態において、薬物は、RNAウイルスの複製の阻害用である。他の実施形態において、薬物は、C型肝炎の処置用である。

【0221】

生物学的データ

略語：ATPはアデノシン三リン酸；cpmsは1分当たりのカウント；CTPはシチジン三リン酸；DMEMはダルベッコ変法イーグル培地；DMSOはジメチルスルホキシド；DNAはデオキシリボ核酸；EDTAはエチレンジアミン四酢酸；FBSはウシ胎児血清；GTPはグアノシン5'-三リン酸；IRESは配列内リボソーム進入部位；kbはキロベース；PCRはポリメラーゼ連鎖反応；RNAはリボ核酸；RTは逆転写酵素；RT-PCRは逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応；Trisはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；Tris-HClはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩酸塩、およびv/vは体積／体積。

【0222】

生化学的酵素阻害アッセイ。精製されたHCV NS5Bポリメラーゼ酵素をポリメラーゼ阻害アッセイのために使用した。全ての組換えHCVポリメラーゼは、アフィニティークロマトグラフィーによる精製を容易にするため、591アミノ酸未変性タンパク質配列の第1の570アミノ酸、および6ヒスチジンタグをN末端またはC末端に含有していた。HCVポリメラーゼ1b BK株のためのDNAヌクレオチド配列は、大腸菌（E. coli）における発現のために最適化されたコドンであった。合成遺伝子を、DNAポリメラーゼを使用する際に充填され、PCRによって増幅された一連の重複オリゴヌクレオチドから調製した。患者単離HCVポリメラーゼを、ProMedDxおよびBioCollections（遺伝子型2a、2b、3aおよび4a）から得られた感染対象の血清から抽出されたHCV RNAを使用するRT-PCR方法によってクローニングした。実験室株を、プラスミドDNA（1a-H77または1a-H77-C316Y）から、または存在するレプリコン細胞（1b Rice）からクローニングした。全ての場合において、増幅されたDNAを、タンパク質発現ベクター（通常、NovagenからのpETベクター）にクローニングし、次いで、複数のクローンを配列決定したことで、NS5B配列が集団配列と一致したものを同定した。この配列確認クローンを次いで、タンパク質発現および精製のための大腸菌にトランスフェクトした。大腸菌培養を2-3の最大光学濃度（OD）に成長させ、次いで、0.4mMのイソプロピルベーターD-チオガラクトピラノシド（IPTG）で誘発し、20時間20℃で成長させた。ニックルアフィニティークロマトグラフィーを使用してタンパク質を精製し、必要に応じ、精製されている試料に依存してイオン交換、サイズ排除、疎水性イオン、およびポリUアフィニティークロマトグラフィーを含めた追加のカラムステップを加えた。ポリメラーゼ酵素アッセイにおいて使用される鋳型RNAは、HCV遺伝子型1bマイナス鎖RNAの3'末端に対応する2.1kb構築物であった。

【0223】

ポリメラーゼ酵素阻害アッセイのため、阻害剤の希釈物を、20mMのTris-HCl、pH7.4、2mMのMnCl₂、80mMのグルタミン酸カリウム、1mMのジチ

オスレイトール (DTT)、1 mMのエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、0.1 mg/mLのウシ血清アルブミン (BSA)、60–125 μMのGTPおよび10–50 nMのポリメラーゼで、およそ15分間インキュベートした。20 μMのCTP、20 μMのATP、0.284 μM (0.5 μCi)の5, 6-³H]UTP、5 nMの鋳型RNAおよび0.1 U/μLのRNase阻害剤 (RNasin、Promega)の添加によって反応を開始し、3時間30℃で進行するままにした。最終反応体積は50 μLであった。10 mMのTris-HCl中における4 mMのスペルミン50 μL、pH 7.5、1 mMのEDTAの添加によって反応を終了させた。クエンチさせた反応物を少なくとも15分間室温でインキュベートするままにし、次いで、沈殿させたRNAをガラスファイバーフィルター (GF/B、Millipore)を介して96ウェルフォーマットにおいて濾過することによって捕獲した。フィルタープレートを、2 mMのスペルミン200 μL、10 mMのTris-HCl、pH 8.0、1 mMのEDTAで5回、およびエタノールで2回洗浄した。空气中で完全に乾燥させた後、Microscint-20シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) 30 μLを各ウェルに添加し、保持されたcpmをシンチレーションカウンティングによって決定した。IC₅₀値を非線形回帰によって決定した。

【0224】

弱い阻害剤に関し、阻害のパーセントを、阻害されてない対照に対して12の阻害剤濃度で算出し、次いで等式1にあてはめた。

【0225】

$$\% \text{阻害} = 100 * [[I] / ([I] + [IC_{50}])] \quad \text{等式 1}$$

【0226】

強力な阻害剤に関し、各阻害剤濃度でのcpmを等式2の密着結合方程式に直接あてはめた。

【0227】

$$V = K_{cat} [S] / 2 (K_m + [S]) * (sqrt((IC_{50} + I - E)^2 + (4 * IC_{50} * E))) - (IC_{50} + I - E) \quad \text{等式 2}$$

【0228】

特定の例証されている化合物に関する阻害アッセイからのIC₅₀値を下記表2に示す。

【0229】

1a H77株を用いるHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約200 μM未満のIC₅₀を達成し、表2において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0.001 μMから約200 μMの範囲内のIC₅₀を達成している。特定の開示されている化合物は0.1 μM未満のIC₅₀を有する。

【0230】

1a H77-C316Y株を用いるHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約25 μM未満のIC₅₀を達成し、表2において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0.005 μMから約25 μMの範囲内のIC₅₀を達成している。特定の開示されている化合物は0.1 μM未満のIC₅₀を有する。

【0231】

野生型1a H77と突然変異体1a H77-C316Yとの間のIC₅₀の比較において、開示されている化合物は約600倍未満のフォールド耐性を達成し、表2において例示されている通り、特定の化合物は約1から約600の範囲内のフォールド耐性を達成している。特定の開示されている化合物は20未満のフォールド耐性を有する。

【0232】

1b BK株を用いるHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は200 μM未満のIC₅₀を達成し、表2において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0.005 μMから約200 μMの範囲内のIC₅₀を達成している。特定の開示されている化合物は0.1 μM未満のIC₅₀を有する。

【0233】

1b Rice株を用いるHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は0.1 μ M未満のIC₅₀を達成し、表2において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0.0025 μ Mから約0.075 μ Mの範囲内のIC₅₀を達成している。特定の化合物は約0.070 μ M未満のIC₅₀を有する。

【0234】

【表2】

表 2.

実施例番号	HCV ポリメラーゼ株				
	1a H77 IC ₅₀ (μ M)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μ M)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μ M)	1b Rice IC ₅₀ (μ M)
1	0.0059	1.8	304	0.087	
2a	0.015	0.224	15	0.055	
3	0.0030	0.011	4	0.010	
4	0.0053	0.057	11	0.011	
5	0.0039	0.053	14	0.017	
6	0.0052	0.069	13	0.016	
7	0.0030	0.012	4	0.011	
8	0.0049	0.031	6	0.027	
9	0.0039	0.030	8	0.034	
10	0.0070	0.064	9	0.105	
11	0.0059	0.030	5	0.020	
12	0.0055	0.043	8	0.017	
13	0.0074	0.115	16	0.026	
14	0.0085	0.070	8	0.035	
15	0.0030	0.031	10	0.011	
16	0.0030	0.035	12	0.018	
17	0.0349	1.8	52	0.438	
18	0.0258	0.101	4	0.0856	0.0304
19	0.0040	0.457	115	0.15	0.0072
20	0.0349	0.173	5	0.052	
21	0.0476	0.090	2	0.099	
22	0.159	0.179	1	0.055	
23	0.0039	0.027	7	0.010	
24	0.0069	0.036	5	0.018	
25	0.0063	0.043	7	0.015	
26	0.012	0.030	3	0.010	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
27	0.214	3.8	18	0.099	
28	0.0059	0.028	5	0.012	
29	0.0030	0.0070	2	0.0090	
30	0.0050	0.019	4	0.012	
31	0.0035	0.172	50	0.0070	
32	0.132	0.147	1	0.0801	
33	0.0105	1.9	181	0.152	
34	0.0050	0.149	30	0.022	
35	0.0049	0.113	23	0.0070	
36	0.0079	3.4	428	0.188	
37	0.0055	0.144	26	0.024	
38	0.0050	0.148	30	0.033	
39	0.0050	0.078	16	0.017	
40	0.0065	0.070	11	0.019	
41	0.0050	0.058	12	0.016	
42	0.083			0.781	
43	0.0065	1.0	154	0.025	
44	0.0050	0.105	21	0.019	
45	0.0075	0.295	39	0.11	
46	0.0045	0.098	22	0.011	
47	0.0079	1.0	126	0.041	
48	0.0077	0.074	10	0.023	
49	0.0050	0.052	10	0.017	
50	0.0039	0.104	27	0.012	
51	0.0094	2.05	219	0.074	
52	0.0077	2.22	286	0.132	
53	0.0049	0.223	46	0.245	
54	0.0045	0.192	43	0.293	
55	0.0050	0.366	73	0.028	
56	0.0035	0.22	64	0.017	
57	0.0030	0.232	77	0.011	
58	0.0073	0.133	18	0.029	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
59	0.0134	1.5	112	0.056	
60	0.0112	0.191	17	0.020	
61	0.0089	0.076	9	0.016	
62	0.0039	0.25	65	0.014	
63	0.0045	2.1	470	0.047	
64	0.0053	0.18	34	0.029	
65	0.0069	0.166	24	0.052	
66	0.0059	0.901	152	0.070	
67	0.0035	0.234	68	0.012	
68	0.0059	0.103	17	0.020	
69	0.0065	0.205	32	0.029	
70	0.0085	0.069	8	0.024	
71	0.0089	0.136	15	0.028	
72	0.0143	0.164	11	0.046	
73	0.0035	0.053	15	0.015	
74	0.0030	0.107	36	0.013	
75	0.0065	1.6	247	0.060	
76	0.0059	0.131	22	0.023	
77	0.0050	0.049	10	0.010	
78	0.0040	0.107	27	0.013	
79	0.0055	0.141	26	0.020	
80	0.0050	0.055	11	0.016	
81	0.0318	4.8	151	0.137	
82	0.35			3.0	
83	0.0055	0.079	14	0.026	
84	0.0035	0.041	12	0.019	
85	0.0045	0.088	20	0.018	
86	0.0050	0.056	11	0.018	
87	0.0060	0.156	26	0.023	
88	0.0040	0.046	12	0.0090	
89	0.0050	0.077	15	0.065	
90	0.0035	0.042	12	0.010	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
91	0.0053	0.080	15	0.026	
92	0.0049	0.043	9	0.0060	
93	0.0050	1.6	320	0.117	
94	0.0094	1.0	107	0.028	
95	0.0045	0.085	19	0.013	
96	0.0089	0.058	6	0.034	
97	0.0060	0.549	92	0.039	
98	0.0245	3.2	131	0.24	
99	0.0045	0.058	13	0.011	
100	0.0035	0.053	15	0.0080	
101	0.0050	0.046	9	0.011	
102	0.0077	0.168	22	0.047	
103	0.0079	0.40	50	0.055	
104	0.0069	0.18	26	0.052	
105	0.0080	0.111	14	0.016	
106	0.0073	0.101	14	0.019	
107	0.0055	0.122	22	0.028	
108	0.0035	0.060	17	0.028	
109	0.0059	0.536	90	0.0617	0.0169
110	0.0065	0.125	19	0.012	
111	0.0099	2.0	201	0.111	
112	0.0106	0.868	82	0.051	
113	0.0065	0.14	22	0.016	
114	0.0070	0.070	10	0.043	
115	0.0039	0.037	10	0.033	
116	0.0075	0.063	8	0.035	
117	0.0045	0.036	8	0.031	
118	0.0059	0.114	19	0.049	
119	0.0070	0.041	6	0.038	
120	0.0050	0.028	6	0.047	
121	0.0035	0.040	12	0.055	
122	0.0069	0.046	7	0.025	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
123	0.0095	0.076	8	0.014	
124	0.0045	0.037	8	0.029	
125	0.011	0.112	10	0.060	
126	0.0215	0.091	4	0.111	
127	0.0254	0.663	26	0.302	
128	0.0456	0.995	22	0.667	
129	0.024	0.632	26	0.466	
130	0.0205	0.412	20	0.229	
131	0.0302	0.876	29	0.171	
132	0.022	0.934	42	0.246	
133	0.0080	0.050	6	0.046	
134	0.0080	0.042	5	0.082	
135	0.0039	0.041	11	0.028	
136	0.0064	0.256	40	0.20	0.057
137	0.0042	0.039	9	0.079	
138	0.0098	0.232	24	0.049	
139	0.0077	0.089	11	0.0090	
140	0.0050	0.038	8	0.042	
141	0.015	0.209	14	0.167	
142	0.0070	0.059	8	0.042	
143	0.0090	0.075	8	0.042	
144	0.0070	0.089	13	0.092	
145	0.0060	2.0	333	0.035	
146	0.0049	0.045	9	0.025	
147	0.0035	0.049	14	0.0090	
148	0.0039	0.030	8	0.0060	
149	0.0035	0.041	12	0.0090	
150	0.0040	0.042	11	0.0050	
151	0.0090	0.102	11	0.048	
152	0.118			3.6	
153	179			200	
154	21.31			63.25	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
155	0.053	0.554	10	0.0	
156	0.0063	0.034	5	0.027	
157	0.0050	0.054	11	0.016	
158	0.0083	0.16	19	0.0363	
159	0.045	8.0	178	0.438	
160	0.11			0.93	
161	0.0475	0.219	5	0.791	
162	0.0357	1.2	34	0.711	
163	0.212			0.555	
164	0.136			0.906	
165	1.5			2.7	
166	1.6			7.0	
167	0.0492	7.9	161	0.16	0.0616
168	0.0049	0.0085	2	0.0392	0.0049
169	0.0060	0.0198	3	0.0391	0.0094
170	0.036	20.0	556	0.338	
171	2.86			88.7	
172	0.0133	0.087	7	0.179	
173	0.0071	1.4	198	0.086	
174	0.0035	0.040	12	0.0186	
175	0.0060	0.043	7	0.025	
176	0.0050	0.134	27	0.033	
177	0.0040	0.038	10	0.036	
178	0.013	0.828	64	0.065	
179	0.0040	0.045	11	0.025	
180	0.0060	0.034	6	0.032	
181	0.010	0.103	10	0.056	
182	0.0070	0.026	4	0.044	
183	0.0060	0.022	4	0.039	
184	0.017	0.599	35	0.156	
185	2.3	20.0	9	9.0	
186	4.5			4.5	

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 IC ₅₀ (μM)	1a H77- C316Y IC ₅₀ (μM)	C316Y/1a フォールド耐性	1b BK IC ₅₀ (μM)	1b Rice IC ₅₀ (μM)
187	0.0258	0.159	6	0.168	
188	0.0154	0.224	15	0.055	
189	0.0255	0.461	18	0.47	
190	0.0045	0.50	112	0.026	
191	0.012				0.0084
192	10.3			18.0	

10

【0235】

安定なレプリコン細胞培養アッセイ。いくつかの安定なバイシストロン性サブゲノムのレプリコン細胞株を、細胞培養における化合物特徴付けのために使用した。遺伝子型1細胞株(1a-H77、1b-BB7および1b-Con1)を、1a-H77株(Genbank受入番号AF011751)および1b-Con1(Genbank受入番号AJ238799、両方ともApath、LLC、St. Louis、MOから得た。)から誘導した。1a-H77レプリコンは、ホタルルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択可能マーカーを有する。FMDV 2aプロテアーゼによって分離されたこれらの2つのコード領域は、バイシストロン性レプリコン構築物の第1のシストロンを、適応突然変異E1202G、K1691R、K2040RおよびS2204Iを付加してNS3-NS5Bコード領域を含有する第2のシストロンとともに含む。1b-BB7レプリコン構築物は、NS3-NS5Bコード領域が1b-Con1株から誘導されたこと、および適応突然変異がE1202G、T1280IおよびS2204Iであることを除いて1a-H77レプリコンと同一である。1b-Con1レプリコンもCon1株から誘導されるが、以下の2つの点において1b-BB7レプリコンと異なる。1)それは、HCV IRESとルシフェラーゼ遺伝子との間にポリオウイルスIRESを含有し、2)それは、異なるセットの適応突然変異(K1609E、K1846T、Y3005C)を有する。NS5Bコード領域においてC316Y代替物を含有する細胞株を、1a-H77構築物の部位定方向突然変異誘発によって得られたC316Y突然変異体レプリコン構築物に基づいて確立した。全てのレプリコン構築物は、Lohman Vら、Science 1999; 285(5424):110-113に記載されているものと同様のバイシストロン性サブゲノムレプリコンである。

20

30

【0236】

異なるHCV遺伝子型のポリメラーゼに対する化合物活性を特徴付けるため、新規なキメラレプリコンを、Middletonら(Middleton Tら、J. Virological Methods 2007; 145(2):137-145)によって開発されたNS5Bシャトルベクターの2つの型に基づいて確立した。1aと指定された第1のシャトルベクターは1a-H77および1b-Con1株のキメラに基づいており、1bと指定された第2のシャトルベクターは1b-N株(Genbank受入番号AF139594)に基づいている。Middletonらに記載されている両方のシャトルベクターのための元の構築物は、University of Texas Medical Branch(UTMB、Galveston、TX)から得た。安定な細胞株の確立を可能にするため、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択可能マーカーコード領域を、1aおよび1bのシャトルベクターに、分子のクローニングによって導入する。HCV NS5Bコード領域を、HCV遺伝子型2b、3aおよび4aに感染している患者の血漿から増幅した。血漿試料はProMedDxおよびBioCollect ionsから得た。遺伝子型2bおよび3aからのNS5Bコード領域をPac1および

40

50

A s c l制限酵素で消化し、1 aカセット (H 7 7 - C o n lキメラ) にクローニングし、遺伝子型 4 a N S 5 Bを1 bカセット (N-株) にクローニングした。遺伝子型 2 a (J 6 C F株) から誘導されたN S 5 Bを含有するレプリコン構築物を、U T M B (G a l v e s t o n、T X) から得た一過性キメラレプリコン構築物にネオマイシンホスホトランスフェラーゼ (N e o) 選択可能マーカーを導入することによって得た。この構築物は、1 b-N株バックグラウンドにクローニングされた2 a-J 6 C F誘導N S 5 Bコード領域 (a a 1 5 - 5 9 1) を有するキメラである。レプリコン細胞株を、1 0 % (v/v) のウシ胎児血清 (F B S)、1 0 0 I U / m L のペニシリン、1 0 0 m g / m L のストレプトマイシン (I n v i t r o g e n)、および2 0 0 m g / m L のG 4 1 8 (I n v i t r o g e n) を含有するD u l b e c c o の修飾E a g l e s培地 (D M E M) 中で保持した。

10

【0 2 3 7】

H C V複製に対する化合物の阻害効果を、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することによって決定した。簡潔には、レプリコン含有細胞を9 6 ウェルプレート中に1 ウェル当たり5 0 0 0 個の細胞の密度で5 % F B Sを含有する1 0 0 μ L のD M E M において播種した。翌日、化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) 中に希釈することで、2 0 0 × のストックを一連の8 つの半対数希釈度で作った。希釈系列を次いでさらに、5 % F B Sを含有する培地中において1 0 0 倍希釈した。阻害剤を有する培地を、5 % F B Sを有するD M E M 1 0 0 μ L をすでに含有する終夜の細胞培養プレートに添加した。阻害活性をヒト血漿の存在下で測定するアッセイにおいて、終夜の細胞培養プレートからの培地を、4 0 % ヒト血漿および5 % F B Sを含有するD M E M と置き換えた。該細胞を3日間組織培養インキュベーター中においてインキュベートし、次いでR N A抽出のために溶解した。ルシフェラーゼアッセイのため、P a s s i v e L y s i s 緩衝剤 (P r o m e g a) 3 0 μ L を各ウェルに添加し、次いで、プレートを1 5 分間振動させながらインキュベートすることで細胞を溶解した。ルシフェリン溶液 (1 0 0 μ L、P r o m e g a) を各ウェルに添加し、ルシフェラーゼ活性をV i c t o r I I ルミノメーター (P e r k i n - E l m e r) で測定した。H C V R N A複製のパーセント阻害を各化合物濃度について算出し、4 - パラメータロジスティック式に適合する非線形回帰曲線およびグラフパッドプリズム 4 ソフトウェアを使用してE C ₅₀ 値を算出した。

20

【0 2 3 8】

遺伝子型 1 細胞株 (1 a - H 7 7) に関する安定なレプリコンアッセイからのE C ₅₀ 値、および特定の例示されている化合物に関する対応C 3 1 6 Y突然変異体を下記表 3 に示す。1 a H 7 7 株を用いる安定なレプリコンH C Vポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は1 5 μ M未満のE C ₅₀ を達成し、表 3 において例証されている通り、特定の開示されている化合物は約0. 0 0 1 0 μ Mから約1 0 μ Mの範囲内のE C ₅₀ を達成した。特定の開示されている化合物は約0. 1 μ M未満のE C ₅₀ を有する。

30

【0 2 3 9】

突然変異株 1 a H 7 7 - C 3 1 6 Yを用いる安定なレプリコンH C Vポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約1 5 μ M未満のE C ₅₀ を達成し、表 3 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0. 0 0 2 5 μ Mから約1 0 μ Mの範囲内のE C ₅₀ を達成した。特定の開示されている化合物は約0. 1 μ M未満のE C ₅₀ を有する。

40

【0 2 4 0】

野生型 1 a H 7 7 と突然変異体 1 a H 7 7 - C 3 1 6 Y との間のE C ₅₀ の比較において、開示されている化合物は約1 0 0 倍未満のフォールド耐性を達成し、表 3 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約0. 7 0 から約7 5 の範囲内のフォールド耐性を達成した。特定の開示されている化合物は未満の2 0 のフォールド耐性を有する。

【0 2 4 1】

遺伝子型 1 細胞株 (1 a - H 7 7、1 b - B B 7 および1 b - C o n l) に関する安定

50

なレプリコンアッセイからの EC_{50} 値、および特定の例証されている化合物に関する遺伝子型 2 a、2 b、3 a および 3 b のためのキメラが、下記表 4 において説明されている。1 a H77 株を使用する安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 15 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0010 μ M から約 10 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

【0242】

1 b BB7 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 15 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0025 μ M から約 10 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

10

【0243】

1 b Con1 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 0.01 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0025 μ M から約 0.0100 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.010 μ M 未満の EC_{50} を有する。

【0244】

キメラ 2 a 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 2 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0050 μ M から約 1.50 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

20

【0245】

キメラ 2 b 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 2 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0100 μ M から約 2.00 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

【0246】

キメラ 3 a 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 2 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0010 μ M から約 1 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

30

【0247】

キメラ 4 a 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 15 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 4 において例証されている通り、特定の開示されている化合物は約 0.0025 μ M から 1 μ M 超の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は約 0.1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

【0248】

特定の例示されている化合物について 40% ヒト血漿の非存在下および存在下における遺伝子型 1 細胞株 (1 a-H77、1 b-BB7 および 1 b-Con1) に関する安定なレプリコンアッセイからの EC_{50} 値を下記表 5 に示す。1 a H77 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 15 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 5 において例示されている通り、特定の化合物は、ヒト血漿の非存在下で約 0.0010 μ M から約 10 μ M、および 40% ヒト血漿の存在下で約 0.0150 μ M から約 10 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の開示されている化合物は、40% ヒト血漿の存在下で約 20 倍未満の EC_{50} の増加を有する。

40

【0249】

1 b BB7 株を用いる安定なレプリコン HCV ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約 15 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 5 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は、ヒト血漿の非存在下で約 0.0025 μ M から約 1

50

0 μ M、および40%ヒト血漿の存在下で約0.0150 μ Mから約100 μ Mの範囲内のEC₅₀を達成した。特定の開示されている化合物は、40%ヒト血漿の存在下で約20倍未満のEC₅₀の増加を有する。

【0250】

1b Con1株を用いる安定なレプリコンHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は約15 μ M未満のEC₅₀を達成し、表5において例示されている通り、特定の開示されている化合物は、ヒト血漿の非存在下で約0.0025 μ Mから約0.0100 μ M、および40%ヒト血漿の存在下で約0.0010 μ Mから約1.00 μ Mの範囲内のEC₅₀を達成した。特定の開示されている化合物は、40%ヒト血漿の存在下で20倍未満のEC₅₀の増加を有する。

10

【0251】

【表3】

表 3.

安定なレプリコンHCVポリメラーゼ株			
実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μ M)	フォールド耐性 C316Y/1a
1	0.207		
3	0.048		
4	0.029		
5	0.0032		
6	0.0083		
7	0.015		
8	0.0063		
9	0.0084		
10	0.0105		
11	0.0080		
12	0.0426		
13	0.0148		
14	0.0243		

20

30

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
15	0.0065		
16	0.0038		
17	0.0989		
18	0.0054	0.0038	0.711
19	0.0332	1.32	41.0
20	1.0		
21	3.44		
22	2.38		
23	0.23		
24	0.157		
25	0.266		
26	0.343		
27	0.866		
28	0.405		
29	1.0		
30	0.108		
31	0.0416		
32	2.37		
33	0.163		
34	0.070		
35	0.102		
36	0.301		
37	0.348		
38	0.0102		
39	0.0331		
40	0.023		
41	0.073		
42	0.214		
43	0.269		
44	0.0237		
45	0.0874		
46	0.0045		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
47	0.0817		
48	0.0114		
49	0.0037		
50	0.0122		
51	1.0		
52	0.13		
53	0.111		
54	0.089		
55	0.068		
56	0.0278		
57	0.0352		
58	0.0218		
59	0.0851		
60	0.020		
61	0.0054		
62	0.0887		
63	0.067		
64	0.0243		
65	0.0103		
66	0.0598		
67	0.0543		
68	0.057		
69	0.0139		
70	0.0418		
71	0.0654		
72	0.0737		
73	0.0079		
74	0.0136		
75	0.0696		
76	0.0485		
77	0.0060		
78	0.0385		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
79	0.0147		
80	0.0121		
81	0.205		
82	2.63		
83	0.0069		
84	0.0149		
85	0.0218		
86	0.0123		
87	0.0076		
88	0.0041		
89	0.269		
90	0.0102		
91	0.0063		
92	0.0214		
93	0.0832		
94	0.0602		
95	0.0112		
96	0.0063		
97	0.108	3.77	34.9
98	0.158		
99	0.0077		
100	0.0060		
101	0.0041		
102	0.0241		
103	0.0446		
104	0.0319		
105	0.108		
106	0.0544		
107	0.0175		
108	0.0153		
109	0.0198	0.467	23.6
110	0.0143		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
111	0.152		
112	0.262		
113	0.0599		
114	0.0271		
115	0.0095		
116	0.0359		
117	0.022		
118	0.0198		
119	0.0194		
120	0.0175		
121	0.0387		
122	0.0084		
123	0.0109		
124	0.0443		
125	0.0126		
126	0.0253		
127	0.0648		
128	0.161		
129	0.0809		
130	0.0442		
131	0.122		
132	0.142		
133	0.0063		
134	0.0065		
135	0.969		
136	0.0266	0.561	42.0
137	0.015		
138	0.0465		
139	0.0592		
140	0.0145		
141	0.0385		
142	0.0115		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
143	0.0218		
144	0.039		
145	0.134		
146	0.0126		
147	0.0089		
148	0.0041		
149	0.0088		
150	0.0050		
151	0.119		
152	10.0		
155	3.06		
156	0.0418		
157	0.109		
158	0.0233	1.15	49.4
159	0.99		
160	2.16		
161	0.124		
162	0.248		
163	7.83		
164	1.0		
168	0.0018	0.0176	9.72
169	0.0021	0.0114	5.33
170	0.54		
171	7.62		
172	0.0674		
173	0.809		
174	0.32		
175	0.079		
176	0.0365		
177	0.032		
178	0.0544	0.544	10.0
179	0.0098	0.686	70.0

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC50 (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
180	1.0		
181	0.0557		
182	0.356		
183	0.104		
184	0.0697		
185	1.0	10.0	10.0
187	0.0419		
188	0.399		
189	0.163		
190	0.263		

【 0 2 5 2 】

【表 4】

表 4.

安定なレプリコンHCVポリメラーゼ株							
実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μM)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μM)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μM)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μM)
1	0.207	0.0182		0.223	0.219	0.013	0.242
3	0.048	0.0050		0.0293	0.0818	0.0028	0.135
4	0.029	0.025		0.156	0.27	0.011	0.169
5	0.0032	0.0037		0.0289	0.0279	0.0047	0.0322
6	0.00832	0.0039		0.026	0.0188	0.0033	0.0161
7	0.015	0.0057		0.218	0.178	0.0111	0.162
8	0.0063	0.010		0.117	0.101	0.0199	0.0716
9	0.0084	0.015		0.293	0.298	0.0226	0.125
10	0.0105	0.0162		0.181	0.303	0.016	0.1923
11	0.0080	0.0103		0.085	0.0985	0.0166	0.0244
12	0.0426	0.011		0.285	0.221	0.026	0.0733
13	0.0148	0.0159		0.384	0.307	0.042	0.159
14	0.0243	0.0935					
15	0.0065	0.010		0.128	0.105	0.012	0.142

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
16	0.0038	0.0025		0.0438	0.0604	0.0055	0.0613
17	0.0989	0.0572		1.0	1.0	0.148	>1.0
18	0.0054		0.0095		0.013	0.0123	0.0094
19	0.0332		0.0067	0.14			0.0202
20	1.0	0.133					
21	3.44	0.593					
22	2.38	0.866					
23	0.23	0.0264		0.0416	0.281	0.0173	0.313
24	0.157	0.0124		0.206	0.193	0.0054	0.362
25	0.266	0.0082		0.108	0.382	0.0107	0.452
26	0.343	0.015		0.277	0.497	0.0052	0.377
27	0.866	0.075					
28	0.405	0.0241		0.234	0.561	0.0143	0.378
29	1.0	0.207					
30	0.108	0.0040		0.0407	0.109	0.0028	0.15
31	0.0416	0.0284		0.185	0.151	0.0	0.084
32	2.37	0.599					
33	0.163	0.20					
34	0.070	0.065					
35	0.102	0.051					
36	0.301	0.18					
37	0.348	0.145		0.522	0.751	0.166	0.598
38	0.0102	0.0127		0.0882	0.0814	0.0252	0.161
39	0.0331	0.0297		0.105	0.133	0.0284	0.187
40	0.023	0.023					
41	0.073	0.040					
42	0.214	0.119					
43	0.269	0.080					
44	0.0237	0.0161		0.0937	0.0977	0.0151	0.176
45	0.0874	0.18					

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
46	0.0045	0.0046		0.0275	0.0237	0.0027	0.0311
47	0.0817	0.0256					
48	0.0114	0.0085		0.0837	0.0692	0.010	0.0464
49	0.0037	0.0030		0.0224	0.0415	0.0037	0.0339
50	0.0122	0.0087		0.0907	0.147	0.0153	0.149
51	1.0	0.194					
52	0.13	0.114					
53	0.111	0.052		0.154	0.267	0.023	0.379
54	0.089	0.064		0.267	0.601	0.051	0.635
55	0.068	0.037		0.184	0.348	0.018	0.557
56	0.0278	0.0121		0.0493	0.0426	0.0096	0.0819
57	0.0352	0.0177		0.0515	0.0724	0.0091	0.138
58	0.0218	0.0119		0.0789	0.13	0.0098	0.13
59	0.0851	0.0112		0.065	0.127	0.0103	0.424
60	0.020	0.0086		0.0447	0.0796	0.0081	0.0648
61	0.0054	0.0030		0.041	0.0299	0.0062	0.0184
62	0.0887	0.071		0.309	0.471	0.0499	0.364
63	0.067	0.0144		0.131	0.108	0.0068	0.702
64	0.0243	0.012		0.0579	0.0674	0.0016	0.125
65	0.0103	0.0068		0.0424	0.0685	0.0040	0.0875
66	0.0598	0.0564		0.215	0.293	0.0839	0.318
67	0.0543	0.0139		0.0873	0.0772	0.0079	0.232
68	0.057	0.062					
69	0.0139	0.0066		0.0611	0.0672	0.0094	0.0828
70	0.0418	0.0356		0.173	0.234	0.0268	0.285
71	0.0654	0.039		0.409	0.377	0.0725	0.596
72	0.0737	0.061					
73	0.0079	0.0049		0.027	0.0219	0.0029	0.0425
74	0.0136	0.0064		0.064	0.0578	0.0045	0.0865
75	0.0696	0.045					

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
76	0.0485	0.0269					
77	0.0060	0.0057		0.0325	0.0268	0.0049	0.0427
78	0.0385	0.0157					
79	0.0147	0.0069		0.0906	0.0993	0.0116	0.0728
80	0.0121	0.0107		0.211	0.283	0.0122	0.373
81	0.205	0.0369					
82	2.63	1.58					
83	0.0069	0.0082		0.0467	0.0473	0.0061	0.0673
84	0.0149	0.0141		0.103	0.0309	0.0151	0.142
85	0.0218	0.0098		0.0662	0.131	0.0064	0.0738
86	0.0123	0.0067		0.0642	0.137	0.0115	0.1082
87	0.0076	0.0049		0.0645	0.0849	0.0032	0.0484
88	0.0041	0.0049		0.0253	0.0245	0.0032	0.0339
89	0.269	0.0915					
90	0.0102	0.0060		0.0475	0.068	0.0128	0.02749
91	0.00634	0.0049		0.0858	0.0994	0.0080	0.0888
92	0.0214	0.0259		0.409	0.352	0.043	0.283
93	0.0832	0.0634					
94	0.0602	0.0763					
95	0.0112	0.0048		0.0331	0.0808	0.0057	0.0461
96	0.0063	0.0040		0.0437	0.126	0.0059	0.0419
97	0.108	0.062		0.595	0.895	0.036	0.528
98	0.158	0.136					
99	0.0077	0.0054		0.0296	0.0173	0.0038	0.0314
100	0.0060	0.0034		0.0198	0.0163	0.0031	0.0216
101	0.00412	0.0059		0.033	0.0334	0.0043	0.0564
102	0.0241	0.010		0.108	0.134	0.0097	0.145
103	0.0446	0.0139					
104	0.0319	0.0133					
105	0.108	0.0686					

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
106	0.0544	0.0273					
107	0.0175	0.011		0.135	0.141	0.0093	0.1294
108	0.0153	0.0101		0.156	0.187	0.011	0.1044
109	0.0198	0.0127		0.115	0.12	0.0068	0.1665
110	0.0143	0.0167					
111	0.152	0.0404					
112	0.262	0.034					
113	0.0599	0.028		0.209	0.279	0.041	0.144
114	0.0271	0.033		0.299	0.331	0.0562	0.307
115	0.0095	0.014		0.167	0.146	0.030	0.124
116	0.0359	0.032		0.535	0.396	0.084	0.247
117	0.022	0.030		0.214	0.24	0.031	0.233
118	0.0198	0.026		0.23	0.477	0.047	0.449
119	0.0194	0.017		0.079	0.189	0.030	0.142
120	0.0175	0.018		0.125	0.157	0.036	0.082
121	0.0387	0.068		1.0	1.0	0.121	0.988
122	0.0084	0.011		0.13	0.127	0.032	0.0839
123	0.0109	0.018		0.162	0.105	0.0364	0.0581
124	0.0443	0.044		1.0	1.0	0.139	0.962
125	0.0126	0.020		0.222	0.182	0.050	0.085
126	0.0253	0.030		0.35	0.453	0.070	0.36
127	0.0648	0.021		0.344	0.309	0.057	0.814
128	0.161	0.044		0.699	0.839	0.216	>1.0
129	0.0809	0.038		0.625	0.625	0.149	>1.0
130	0.0442	0.026		0.074		0.0426	0.416
131	0.122	0.026		0.38	0.446	0.131	0.782
132	0.142	0.040		0.244	0.428	0.093	>1.0
133	0.00632	0.0060		0.092	0.082	0.011	0.075
134	0.00648	0.0090		0.084	0.069	0.020	0.053
135	0.969	0.783					

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
136	0.0266	0.035		0.204	0.426	0.042	0.2912
137	0.015	0.017		0.182	0.214	0.033	0.172
138	0.0465	0.036		1.0	1.0	0.102	0.524
139	0.0592	0.068		1.0	0.787	0.102	0.572
140	0.0145	0.011		0.274	0.211	0.044	0.189
141	0.0385	0.031		0.623	1.0	0.053	0.621
142	0.0115	0.011		0.193	0.368	0.021	0.161
143	0.0218	0.012		0.131	0.137	0.035	0.15
144	0.039	0.037		0.38	0.419	0.062	0.38
145	0.134	0.080		0.372	0.836	0.163	>1.0
146	0.0126	0.0179		0.179	0.169	0.017	0.277
147	0.0089	0.0098		0.0848	0.062	0.0103	0.0659
148	0.0041	0.0040		0.0458	0.032	0.0082	0.0397
149	0.0088	0.0040		0.054	0.034	0.0070	0.021
150	0.0050	0.0040		0.043	0.0309	0.0070	0.025
151	0.119	0.030					
152	10.0	10.0					
155	3.06	6.25					
156	0.0418	0.0709		0.718	0.893	0.0651	0.6228
157	0.109	0.0942		1.0	1.0	0.108	>1.0
158	0.0233	0.0235		0.302	0.205	0.043	0.1762
159	0.99	0.544					
160	2.16	0.604					
161	0.124	0.188					
162	0.248	0.327		1.0	1.0	1.0	>1.0
163	7.83	5.4					
164	1.0	1.0					
168	0.0018		0.0034	0.0060	0.0133	0.0127	0.0144
169	0.00214		0.00450	0.0169	0.0123	0.015	0.0043
170	0.54	0.121					

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	2a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	2b キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	3a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)	4a キメラ 5% FBS EC50 (μ M)
171	7.62	9.27					
172	0.0674	0.111		1.0	1.0	0.233	>1.0
173	0.809	0.301		1.0	1.0	0.146	>1.0
174	0.32	0.192		1.0	1.0	0.29	>1.0
175	0.079	0.062		0.66	0.723	0.062	0.407
176	0.0365	0.020		0.146	0.155	0.012	0.159
177	0.032	0.023		0.427	0.606	0.030	0.401
178	0.0544	0.018		0.116	0.0913	0.0244	0.239
179	0.0098	0.0090		0.066	0.0849	0.0105	0.0778
180	1.0	1.0		1.0	1.0	1.0	>1.0
181	0.0557	0.046		0.785	0.548	0.108	0.594
182	0.356	0.31		1.0	1.0	0.661	>1.0
183	0.104	0.088		1.0	1.0	0.306	>1.0
184	0.0697	0.028		0.539	0.353	0.084	0.507
185	1.0	1.0		1.0	1.0	0.77	>1.0
186							
187	0.0419	0.0632		0.703	1.0	0.0917	>1.0
188	0.399	0.208					
189	0.163	0.114		1.05	1.86	0.231	2.94
190	0.263	0.116					
191							0.0176

【 0 2 5 3 】

【表 5】

表 5.

安定なレプリコンHCVポリメラーゼ株						
実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μ M)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS EC50 (μ M)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS EC50 (μ M)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μ M)
1	0.207	4.71	0.0182	0.281		

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
3	0.048	7.93	0.0050	0.76		
4	0.029	0.512	0.025	0.297		
5	0.00319	0.050	0.00369	0.022		
6	0.0083	0.0613	0.0039	0.0362		
7	0.015	0.111	0.0057	0.106		
8	0.0063	0.036	0.010	0.064		
9	0.0084	0.067	0.015	0.138		
10	0.0105	0.134	0.0162	0.171		
11	0.0080	0.10	0.0103	0.199		
12	0.0426	0.050	0.011	0.082		
13	0.0148	0.163	0.0159	0.146		
14	0.0243	0.805	0.0935	1.06		
15	0.0065	1.77	0.010	0.818		
16	0.0038	0.411	0.0025	2.19		
17	0.0989	1.2	0.0572	0.395		
18	0.0054	0.234			0.0095	0.602
19	0.0332	0.444			0.0067	0.0868
20	1.0	10.0	0.133	7.3		
21	3.44		0.593	10.0		
22	2.38		0.866			
23	0.23	10.0	0.0264	9.24		
24	0.157	10.0	0.0124	3.85		
25	0.266	10.0	0.0082	10.0		
26	0.343	10.0	0.015	5.45		
27	0.866	10.0	0.075	5.46		
28	0.405	10.0	0.0241	10.0		
29	1.0	10.0	0.207	9.83		
30	0.108	10.0	0.0040	1.32		
31	0.0416	0.382	0.0284	0.201		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
32	2.37		0.599	79.6		
33	0.163	8.84	0.20	4.81		
34	0.070	1.29	0.065	0.854		
35	0.102	1.58	0.051	1.13		
36	0.301	2.14	0.18	1.12		
37	0.348	1.39	0.145	0.529		
38	0.0102	0.117	0.0127	0.245		
39	0.0331	0.132	0.0297	0.059		
40	0.023	0.525	0.023	0.445		
41	0.073	0.911	0.040	0.364		
42	0.214	7.41	0.119	3.39		
43	0.269	5.21	0.080	0.616		
44	0.0237	0.42	0.0161	0.081		
45	0.0874	3.01	0.18	4.41		
46	0.0045	0.112	0.0047	0.036		
47	0.0817	0.771	0.0256	0.148		
48	0.0114	0.147	0.0084	0.075		
49	0.0037	0.0539	0.0030	0.0281		
50	0.0122	0.097	0.0087	0.067		
51	1.0	4.59	0.194	0.835		
52	0.13	1.41	0.114	0.661		
53	0.111	1.01	0.052	0.224		
54	0.089	0.935	0.064	0.734		
55	0.068	1.02	0.037	0.363		
56	0.0278	0.192	0.0121	0.062		
57	0.0352	0.306	0.0177	0.069		
58	0.0218	0.333	0.0119	0.193		
59	0.0851	0.159	0.0112	0.020		
60	0.020	0.152	0.0086	0.0995		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
61	0.0054	0.0722	0.0030	0.0184		
62	0.0887	0.342	0.071	0.328		
63	0.067	1.16	0.0144	0.195		
64	0.0243	0.267	0.012	0.11		
65	0.0103	0.121	0.0068	0.0595		
66	0.0598	0.683	0.0564	0.569		
67	0.0543	1.01	0.0139	0.256		
68	0.057	1.21	0.062	0.496		
69	0.0139	0.259	0.0066	0.059		
70	0.0418	0.641	0.0356	0.298		
71	0.0654	2.29	0.039	1.07		
72	0.0737	3.39	0.061	2.21		
73	0.0079	0.072	0.0049	0.055		
74	0.0136	0.254	0.0065	0.127		
75	0.0696	1.08	0.045	1.16		
76	0.0485	3.96	0.0269	0.661		
77	0.0060	0.066	0.0057	0.047		
78	0.0385	1.06	0.0157	0.514		
79	0.0147	0.117	0.0069	0.062		
80	0.0121	0.052	0.0107	0.072		
81	0.205	0.732	0.0369	0.129		
82	2.63		1.58			
83	0.0069	0.089	0.00819	0.096		
84	0.0149	0.218	0.0141	0.146		
85	0.0218	0.162	0.0098	0.095		
86	0.0123	0.086	0.0067	0.041		
87	0.0076	0.065	0.0049	0.057		
88	0.0041	0.119	0.0049	0.108		
89	0.269	2.44	0.0915	0.376		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
90	0.0102	0.093	0.0060	0.048		
91	0.0063	0.032	0.0049	0.034		
92	0.0214	0.175	0.0259	0.142		
93	0.0832	0.915	0.0634	0.88		
94	0.0602	0.599	0.0763	0.36		
95	0.0112	0.121	0.0048	0.0761		
96	0.0062	0.058	0.0040	0.037		
97	0.108	0.721	0.062	0.644		
98	0.158	1.63	0.136	2.06		
99	0.0077	0.126	0.0054	0.105		
100	0.0060	0.088	0.0034	0.057		
101	0.0041	0.11	0.0059	0.075		
102	0.0241	0.242	0.010	0.066		
103	0.0446	0.563	0.0139	0.114		
104	0.0319	0.502	0.0133	0.268		
105	0.108	1.06	0.0686	0.519		
106	0.0544	0.915	0.0273	0.221		
107	0.0175	0.082	0.011	0.066		
108	0.0153	0.049	0.0101	0.057		
109	0.0198	0.42	0.0127	0.184		
110	0.0143	0.206	0.0167	0.315		
111	0.152	1.0	0.0404	0.092		
112	0.262	1.03	0.034	0.101		
113	0.0599	0.646	0.028	0.549		
114	0.0271	0.406	0.033	0.377		
115	0.0095	0.038	0.014	0.127		
116	0.0359	0.157	0.032	0.213		
117	0.022	0.159	0.030	0.245		
118	0.0198	0.165	0.026	0.253		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
119	0.0194	0.247	0.017	0.129		
120	0.0175	0.19	0.018	0.189		
121	0.0387	0.311	0.068	0.388		
122	0.0084	0.050	0.011	0.081		
123	0.0109	0.108	0.018	0.211		
124	0.0443	0.501	0.044	0.984		
125	0.0126	0.156	0.020	0.347		
126	0.0253	0.258	0.030	0.379		
127	0.0648	0.123	0.021	0.090		
128	0.161	0.383	0.044	0.268		
129	0.0809	0.30	0.038	0.163		
130	0.0442	0.296	0.026	0.11		
131	0.122	0.35	0.026	0.102		
132	0.142	0.313	0.040	0.122		
133	0.0063	0.037	0.0060	0.055		
134	0.0065	0.069	0.0090	0.093		
135	0.969	7.91	0.783	5.52		
136	0.0266	0.347	0.035	0.281		
137	0.015	0.059	0.017	0.113		
138	0.0465	0.183	0.036	0.27		
139	0.0592	0.648	0.068	0.948		
140	0.0145	0.122	0.011	0.15		
141	0.0385	0.275	0.031	0.296		
142	0.0115	0.041	0.011	0.11		
143	0.0218	0.125	0.012	0.108		
144	0.039	0.254	0.037	0.333		
145	0.134	1.0	0.080	1.0		
146	0.0126	1.66	0.0179	2.71		
147	0.0089	1.71	0.0098	1.83		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
148	0.0041	1.29	0.0040	0.688		
149	0.0088	1.02	0.0040	0.643		
150	0.0050	0.32	0.0040	0.231		
151	0.119	2.28	0.030	1.5		
152	10.0		10.0			
155	3.06	10.0	6.25	10.0		
156	0.0418	2.3	0.0709	2.98		
157	0.109	2.79	0.0942	2.46		
158	0.0233	0.26	0.0235	0.335		
159	0.99	10.0	0.544	10.0		
160	2.16	10.0	0.604	9.28		
161	0.124	7.91	0.188	10.0		
162	0.248	10.0	0.327	9.71		
163	7.83	10.0	5.4	10.0		
164	1.0	10.0	1.0	10.0		
168	0.0018	0.0184			0.0034	0.0243
169	0.0021	0.0148			0.0050	0.0344
170	0.54		0.121			
171	7.62		9.27			
172	0.0674	1.22	0.111	1.13		
173	0.809	9.72	0.301	5.06		
174	0.32	4.78	0.192	3.69		
175	0.079	1.18	0.062	0.57		
176	0.0365	0.133	0.020	0.080		
177	0.032	0.52	0.023	0.461		
178	0.0544	0.431	0.018	0.274		
179	0.0098	0.052	0.0090	0.078		
180	1.0	10.0	1.0	10.0		
181	0.0557	0.611	0.046	0.702		

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC50 (μM)	1a H77 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS EC50 (μM)	1b BB7 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS EC50 (μM)	1b Con1 5% FBS + 40% ヒト血漿 EC50 (μM)
182	0.356	4.23	0.31	5.25		
183	0.104	2.06	0.088	2.2		
184	0.0697	1.87	0.028	1.09		
185	1.0	10.0	1.0	10.0		
187	0.0419	0.409	0.0632	0.244		
188	0.399	8.46	0.208	2.03		
189	0.163	0.774	0.114	0.445		
190	0.263	3.46	0.116	1.37		

10

【0254】

一過性レプリコン阻害アッセイ。安定なレプリコン阻害アッセイに加えて、一過性レプリコンアッセイを行った。一過性レプリコンは、それらが、安定な細胞株を確立するのを不可能にするNeo遺伝子を欠いていることを除いて、1a-H77および1a-H77-C316Yの構築物と同一である。T7 Megascript RNA合成キット (Ambion) を使用してHCVサブゲノムのRNAを転写した。HCV RNAを次いで、製造業者の使用説明書に従って塩化リチウムで沈殿させた。HCVサブゲノムのレプリコンRNAを、電気穿孔を介してHuh-7誘導細胞株に、記載されている通りにトランスフェクトした (Middleton Tら、J. Virological Methods 2007; 145 (2) : 137-145)。トランスフェクトされた細胞を希釈し、96ウェルプレートにおいて1ウェル当たり 5×10^3 個の細胞でDMEM中に平板培養した。トランスフェクションの4時間後、1つのプレートからのウェルをルシフェラーゼ測定のために収集した。このプレートは、翻訳可能なインプットRNAの量の測定、およびしたがってトランスフェクション効率を提供する。残りのプレートのウェルに、3倍希釈系列の試験化合物をDMSO (0.5%のDMSO最終濃度) 中において添加し、プレートを37℃、5%CO₂にて加湿インキュベーター内で4日間インキュベートした。この期間の後、培地を除去し、プレートを1ウェル当たり100 μLのホスフェート緩衝生理食塩水で洗浄した。ルシフェラーゼアッセイのため、Passive Lysis緩衝剤 (Promega) 30 μLを各ウェルに添加し、次いで、プレートを15分間振動させながらインキュベートして細胞を溶解した。ルシフェリン溶液 (100 μL、Promega) を各ウェルに添加し、ルシフェラーゼ活性をVictor IIルミノメーター (Perkin-Elmer) で測定した。GraphPad Prism 4ソフトウェアを使用してEC₅₀値を算出した。ノイズ窓の信号を、複製が基本的に十分阻害された細胞からの活性に対比する偽処置細胞 (0.5% DMSOのみ添加) からのルシフェラーゼ活性の比として決定した。

20

30

40

【0255】

特定の例示されている化合物についての阻害アッセイからのEC₅₀値を下記表6に示す。1a-H77株を用いる一過性レプリコンHCVポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は2 μM未満のEC₅₀を達成し、表6において例証されている通り、特定の開示されている化合物は約0.0005 μMから約1 μMの範囲内のEC₅₀を達成した。特定の化合物は約0.1 μM未満のEC₅₀を有する。

【0256】

50

突然変異株 1 a H 7 7 - C 3 1 6 Y を用いる一過性レプリコン H C V ポリメラーゼアッセイにおいて、開示されている化合物は 1 5 μ M 未満の EC_{50} を達成し、表 6 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0 . 0 0 0 1 μ M から約 1 0 μ M の範囲内の EC_{50} を達成した。特定の化合物は約 0 . 1 μ M 未満の EC_{50} を有する。

【 0 2 5 7 】

野生型 1 a H 7 7 と突然変異体 1 a H 7 7 - C 3 1 6 Y との間の EC_{50} の比較において、開示されている化合物は 1 0 0 倍未満のフォールド耐性を達成し、表 6 において例示されている通り、特定の開示されている化合物は約 0 . 2 5 から約 1 0 0 の範囲内のフォールド耐性を達成した。特定の化合物は 2 0 未満のフォールド耐性を有する。

【 0 2 5 8 】

【表 6】

表 6.

一過性レプリコン HCV ポリメラーゼ株			
実施例番号	1a H77 5% FBS EC_{50} (μ M)	1a H77-C316Y 5% FBS EC_{50} (μ M)	フォールド耐性 C316Y/1a
1	0.192		
3	0.0213	0.109	5
4	0.0079	0.0694	9
5	0.0030	0.0881	29
6	0.0032	0.105	33
7	0.0099	0.327	33
8	0.0031	0.0314	10
9	0.0077	0.0575	7
10	0.0060	0.0335	6
11	0.0030	0.0344	11
12	0.078	1.22	16
13	0.0111	0.134	12
14	0.0281	0.152	5
15	0.0082	0.166	20
16	0.0026	0.0437	17
17	0.055	0.838	15
18	0.0007	0.0003	0.4

実施例番号	1a H77 5% FBS EC ₅₀ (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC ₅₀ (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
31	0.0309	0.828	27
49	0.0022	0.0768	35
50	0.0095	0.169	18
61	0.0036	0.0458	13
62	0.0606	0.899	15
63	0.0756	1.9	25
64	0.0202		
65	0.0054	0.228	42
66	0.0689		
80	0.0083	0.162	20
83	0.0060	0.128	21
84	0.0254	0.184	7
86	0.0028	0.0921	33
87	0.0061	0.155	25
88	0.0012	0.0382	32
90	0.0027	0.0658	24
91	0.0056	0.121	22
92	0.0194	0.48	25
96	0.0011	0.0806	73
99	0.0076	0.0854	11
100	0.0042	0.0891	21
101	0.0037	0.102	28
108	0.0079	0.203	26
109	0.038	1.3	34
114	0.0218	0.238	11
115	0.0073	0.0907	12
121	0.028	0.287	10
122	0.0067	0.0623	9
123	0.0107	0.0789	7
124	0.0334	0.276	8
126	0.0336	0.26	8
135	0.372	3.04	8

10

20

30

40

実施例番号	1a H77 5% FBS EC ₅₀ (μM)	1a H77-C316Y 5% FBS EC ₅₀ (μM)	フォールド耐性 C316Y/1a
136	0.0324	0.679	21
137	0.0101	0.107	11
145	0.10	1.0	10
146	0.0112	0.237	21
147	0.0097	0.0778	8
148	0.0052	0.109	21
149	0.0073	0.124	17
151	0.0332	2.93	88
156	0.0291	0.37	13
157	0.111	6.89	62
158	0.0195	0.304	16
167	0.0081	0.00611	1
168	0.0006	0.0144	24
169	0.0006	0.0041	6
172	0.0404	0.103	3
173	1.0	10.0	10
187	0.0289	0.128	4
189	0.139	0.326	2

10

20

【0259】

一般的合成

式 I および I I の化合物（ならびにこれらの塩）の調製についての追加情報を下記の一
般考察および／または特定合成例において提供する。下記の考察において、R¹、R²、
R³、R⁴、R⁵、R⁶、R²⁰、R²¹、R⁴⁰、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、
R^{4a}、R^{5a}、R^{5e}、G^{2b}、G^{5b} および L^{5B} は、別段に明記されていない限り
上記で考察されている意味を有する。

30

【0260】

次に続くスキームの記載において使用されている略語は以下の通りである。Bn はベン
ジル；DBU は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン；DMA は N
'-N-ジメチルアセトアミド；DME は 1, 2-ジメトキシエタン；DMF は N'-N-ジ
メチルホルムアミド；DMSO はジメチルスルホキシド；HATU は O-（7-アザベンゾ
トリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ
ホスフェート；MS はメタンスルホン酸；NBS は N-ブロモサクシンイミド；および N
MP はメチルピロリジノン。

40

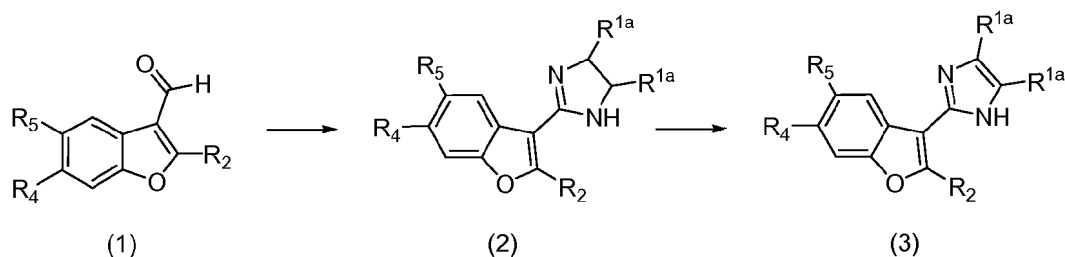
【0261】

開示されている化合物は、下記に記載されている方法およびこれらの可変を含めて、当
技術分野において知られている方法によって作製することができる。

【0262】

【化 4 5】

スキーム 1

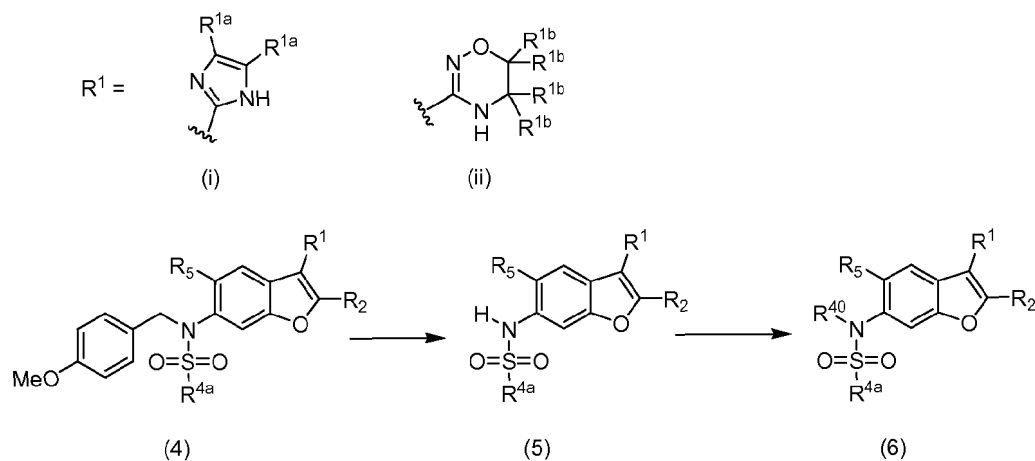


R^1 が (i) である特定の化合物は、スキーム 1 に概略されている一般的方法を使用して調製することができる。Fujiooka Hら、Tetrahedron Letters 2005; 46: 2197-2200 および Ishihara Mら、Synlett 2006; 227-230 を参照されたい。3-ホルミルベンゾフラン (1) は、ジアミン (例えば、エチレンジアミン)、続いて N-ブロモコハク酸イミド (NBS) およびモレキュラーシーブと、ジクロロメタン中において外界温度で 3-5 日の期間反応させることによって、イミダゾリン (2) に変換することができる。イミダゾリン (2) は、ヨードベンゼンジアセタートおよび過剰の炭酸カリウムを用いて DMSO 中において外界温度で 24-48 時間処理することによって、 R^{1a} 、 R^2 、 R^4 および R^5 がは本明細書に記載されている通りであるイミダゾール (3) に変換することができる。

【0263】

【化 4 6】

スキーム 2



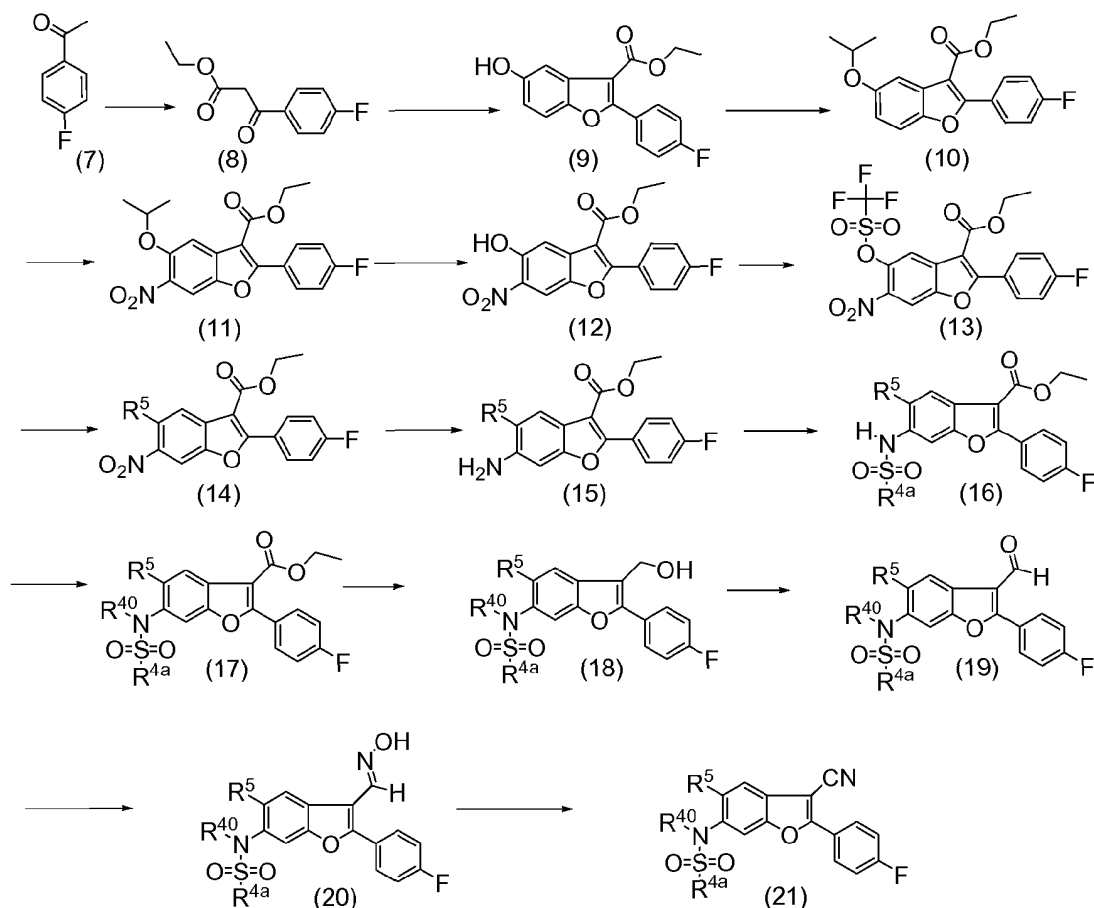
R^1 が (i) または (ii) であり、 R^{40} がパラメトキシベンジル基である特定の開示されている化合物は調製することができる。パラメトキシベンジル (methoxybenzyl) (PMB) 基は、トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いてジクロロメタンまたは 4M の HCl 中において処理することによって達成されるような酸性条件下で化合物 (4) から除去することで、化合物 (5) を与えることができる。化合物 (5) は、標準的アルキル化反応を使用して化合物 (6) に変換することができる。この形質転換を生じさせる条件には、アルキル化剤 (例えば、ハロゲン化物、メシレート、トシレート) および塩基 (例えば、炭酸カリウム) を用いて、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) などの溶媒中においてほぼ室温から 80°C 周囲の温度で反応させること (5) が含まれる。 R^{40} における特定の官能基は、アルキル化の後、例えば酸化、還元、脱保護、Suzuki、ジヒドロキシル化、加水分解、アミド形成などの標準的な形質転換を使用して他の官能基に形質転換することで、本開示の追加の化合物を生成することができる。例えば、エステルは酸に加水分解する (即ち、ケン化) またはアルコールに還元する (例えば、水素化アルミニウムリチウムを用いる。) ことができる。別法として、 R^{40} におけるアリ

ールブロミドは、Suzuki 反応を使用して適当なボロン酸または誘導体と反応させることで、追加の開示されている化合物を生成することができる。前述例の形質転換は単に例示的な目的のためであり、 R^{40} における官能基操作を介して達成することができる様々な形質転換に対する限定にならないと理解される。形質転換の追加の代表型が下記に様々な実施例において示されている。本明細書において示されていない他の官能基操作は当業者に容易に明らかである。

【0264】

【化47】

スキーム 3



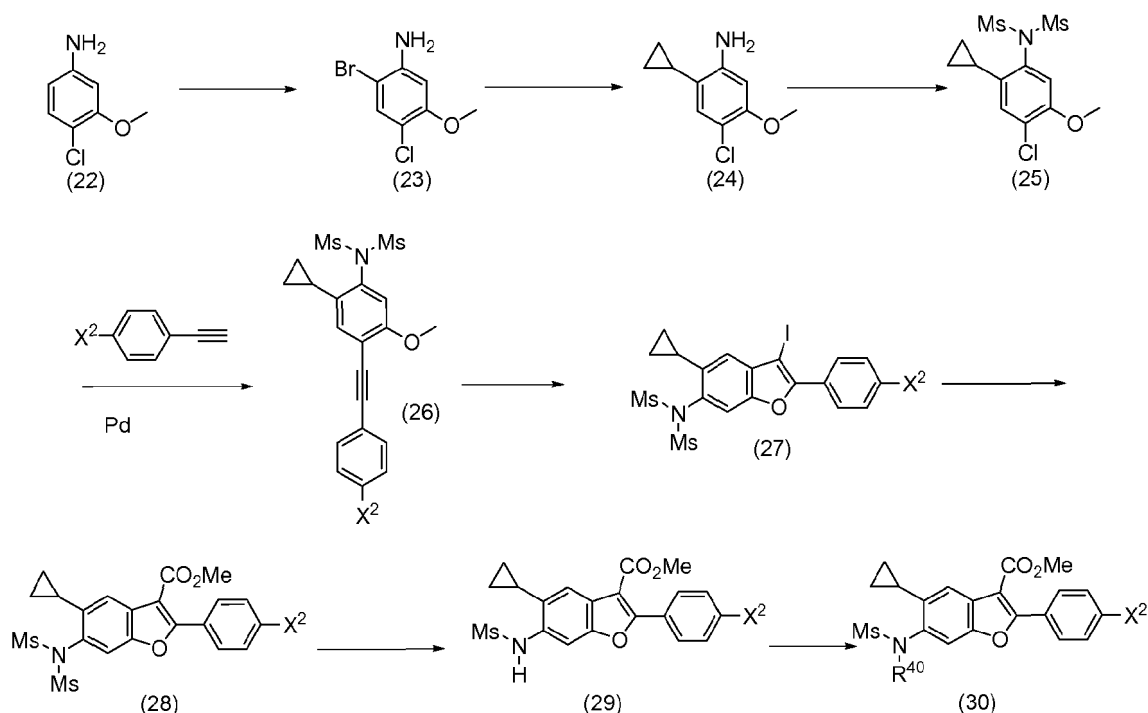
特定の間体化合物（例えば、(19) または (21)）は、スキーム 3 に示されている通りに調製することができる。Saha AKら、US 7 265 152 B2 を参照されたい。4-フルオロアセトフェノン (7) は、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基、続いて炭酸ジエチルで処理することで、ベータケトエステル (8) を与えることができ、これを引き続いて塩化亜鉛の存在下にてベンゾキノンで処理することで、ベンゾフラン (9) を与えることができる。臭化イソプロピルを用いる (9) のアルキル化は、化合物 (10) を提供する。化合物 (10) は、クロロホルム中における硝酸を使用するニトロ化によって、化合物 (11) に変換することができる。化合物 (11) は、三塩化ホウ素を用いるイソプロピルエーテルの開裂によって、化合物 (12) に変換することができる。化合物 (12) は、ジクロロメタン中におけるトリフル酸無水物およびジイソプロピルエチルアミン/ジメチルアミノピリジンとの反応によって、トリフレート (13) に変換することができる。トリフレート (13) は、適切なボロン酸または同様の誘導体（例えば、シクロプロピルボロン酸）を用いる鈴木反応を使用して、(14) に変換することができる。化合物 (14) は、例えば鉄およびアンモニウムクロリドを使用するニトロ基の還元によって、化合物 (15) に変換することができる。化合物 (15) は、メタンスルホンクロリド（約 1 当量）を用いる処理によって、化合物 (16) に変換することがで

きる。メチルスルホンアミド(16)は、(5)から(6)の変換と同様の条件下で、例えば、適切なアルキルハロゲン化物を用いて炭酸カリウムなどの塩基の存在下にてDMFまたはDMSO中における処理によって、(17)に変換することができる。化合物(17)は、水素化アルミニウムリチウムを用いる処理によって、化合物(18)に変換することができる。化合物(18)は、二クロム酸ピリジニウムを用いる酸化によって、アルデヒド化合物(19)に変換することができる。アルデヒド(19)は、ヒドロキシルアミンを用いる処理によって、オキシム(20)に変換することができる。化合物(20)は、還流無水酢酸中における脱水によって、ニトリル中間体(21)に変換することができる。カルボキシアルデヒド(19)およびニトリル(21)は、オキサジアジン、イミダゾールおよびオキサジアゾールを含めたベンゾフラン環系の3位における様々な複素環の調製のための有用な中間体である。

【0265】

【化48】

スキーム4



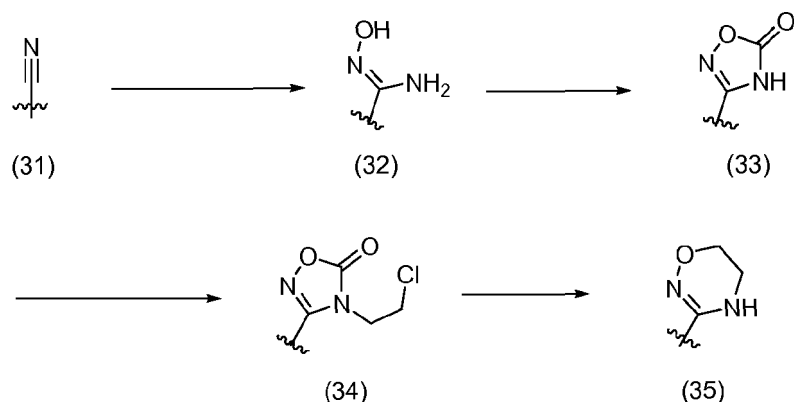
他の中間体は、スキーム4に概略されている一般的方法を使用して調製することができる。4-クロロ-3-メトキシアニリン(22)は、NBSを用いる臭素化によって、化合物(23)に変換することができる。化合物(23)は、順じて、適切なボロン酸または同様の誘導体(例えば、シクロプロピルボロン酸)とのSuzukiカップリングによって、化合物(24)に変換することができる。化合物(24)は、過剰の塩化メタンスルホニルとの反応によって、化合物(25)に変換することができる。化合物(25)は、適切に置換されているアリールアルキン(例えば、1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼン)とのSonogashiraカップリングによって、化合物(26)に変換することができる。置換アリールアルキンのX²は、例えば、フルオロ、メトキシまたはベンジルオキシであってよい。化合物(26)は、ヨウ素を用いる分子内環化によって、化合物(27)に変換することができる(Yue, Dら、J. Org. Chem.、2005; 70: 10292-10296頁)。ヨウ化物(27)は、メタノール中における高圧および温度でのカルボニル化によって、メチルエステル(28)に変換することができる。化合物(28)は、フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を用いて数時間の期間加熱することによる1個のメタンスルホニル基の選択的除去によって、化合物(29)に変換することができる。化合物(29)は、スキーム2および3に概略されているものと同様の条件を採用するアルキル化によって、化合物(30)に変換することがで

きる。

【0266】

【化49】

スキーム5



10

R¹が(i i)である開示されている化合物に関して、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン複素環の形成のための一般的手順がスキーム5に示されている。Takacs、K. ら、Chemische Berichte 1975; 108: 1911-1923を参照されたい。ニトリル(31)は、過剰な50%ヒドロキシルアミンを用いて高温で密閉システム中において処理することで、ヒドロキシル化アミジン(32)を与えることができる。反応は10-200モル当量のヒドロキシルアミンを用いて約130-160℃の温度にてエタノールまたはDMSOなどの溶媒中で行うことができる。反応時間は30分から3時間の範囲であってよい。密閉管システムには、クリンプシールマイクロ波圧力バイアルまたは糸状ガラスキャップ圧力管が含まれ得る。熱源には、マイクロ波反応器、油浴または加熱マントルが含まれ得る。ヒドロシアミジン(32)からオキサジアゾロン(33)への環化は、等モル量のカルボニルジイミダゾールおよびDBUを用いて、還流ジオキサン中における1-2時間の処理によって達成することができる。化合物(33)は、1-ブロモ-2-クロロエタン(2モル当量から5モル当量)およびDBU(1.5-3モル当量)を用いてDMFまたはDMA中において100℃で2時間から24時間の期間、オキサジアゾロンのアルキル化によって、(34)に変換することができる。使用することができる他の溶媒はNMPおよびDMSOである。1M水酸化ナトリウム水溶液を用いて還流エタノール中における(34)の処理は、オキサジアジン複素環(35)を与える。1M水酸化ナトリウムの通常量は、1-2時間の反応持続期間で2-4モル当量である。

20

30

【0267】

スキーム 6



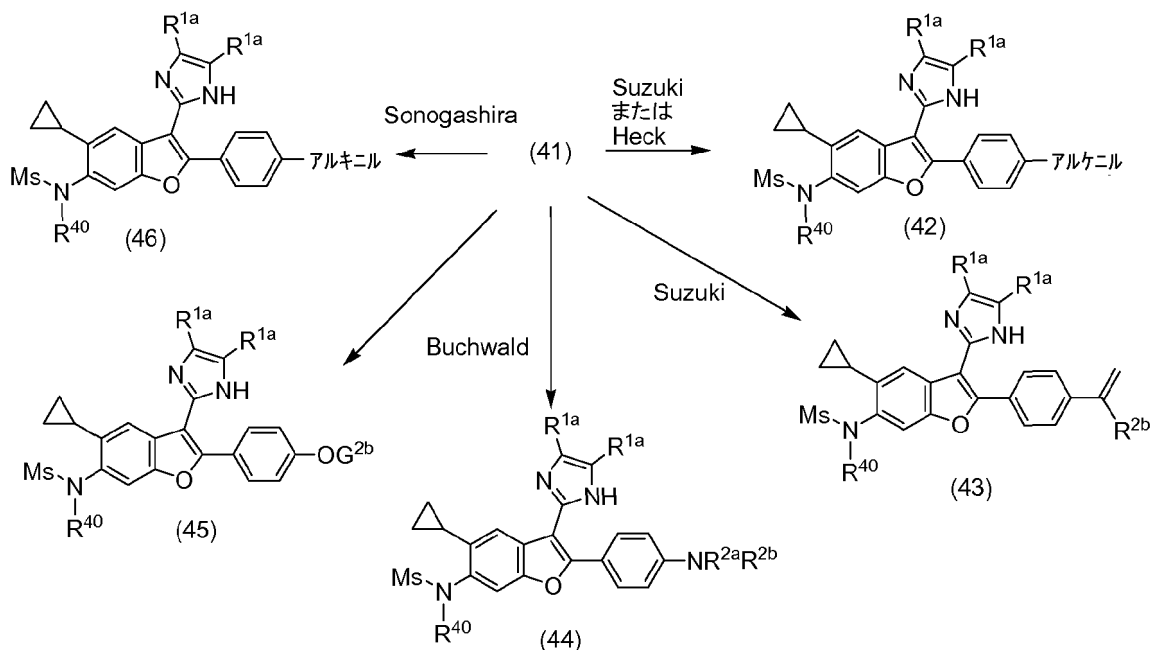
30

R¹が(i i)、(i i i)、(i v)または(v)である化合物(40)および(41)の類似体は、スキーム6、5および17ならびに実施例に記載されているものと同様の方法論を使用して調製することができる。

40

【化 5 1】

スキーム 7



スキーム 7 において一般的に例示されている通り、ノナフレート (41) は、多様な置換を保有する様々な他の開示されている化合物に変換することができる。例えば、(41) は、Suzuki または Heck 反応を使用して、アルケン置換化合物 (42) または (43) に変換することができる。別法として、(41) は、Buchwald-Hartwig 型反応条件を使用して、アミノ置換化合物 (44) またはエーテル化合物 (45) に変換することができる。(41) の形質転換のまた他の型には、(46) における通りのアルキン置換を組み入れる Sonogashira 反応が含まれる。前述例の形質転換は単に例示的な目的のためであり、ノナフレート (またはトリフレート) の官能基操作を介して達成することができる様々な形質転換に対する限定にならないと理解される。本明細書において示されていない他の官能基操作は、当業者に容易に明らかである。

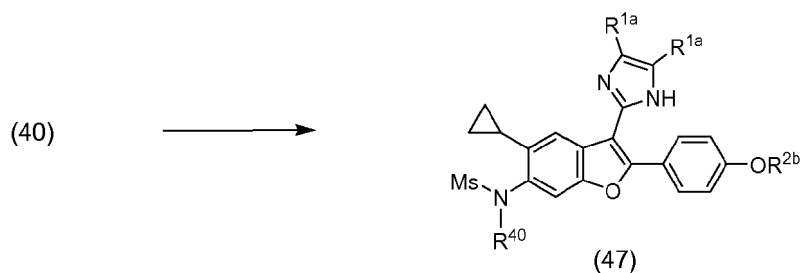
【0270】

R¹ が (ii)、(iii)、(iv) または (v) である化合物 (42)、(43) および (44) の類似体は、スキーム 7、5 および 17 ならびに実施例に記載されているものと同様の方法論を使用して調製することができる。

【0271】

【化 5 2】

スキーム 8



スキーム 8 に示されている通り、フェノール化合物 (40) は、適当なアルキル化剤を用いて塩基の存在下でのアルキル化によって、エーテル化合物 (47) に形質転換ことができ、ここで、R^{2b} は本明細書に記載されている通りである。

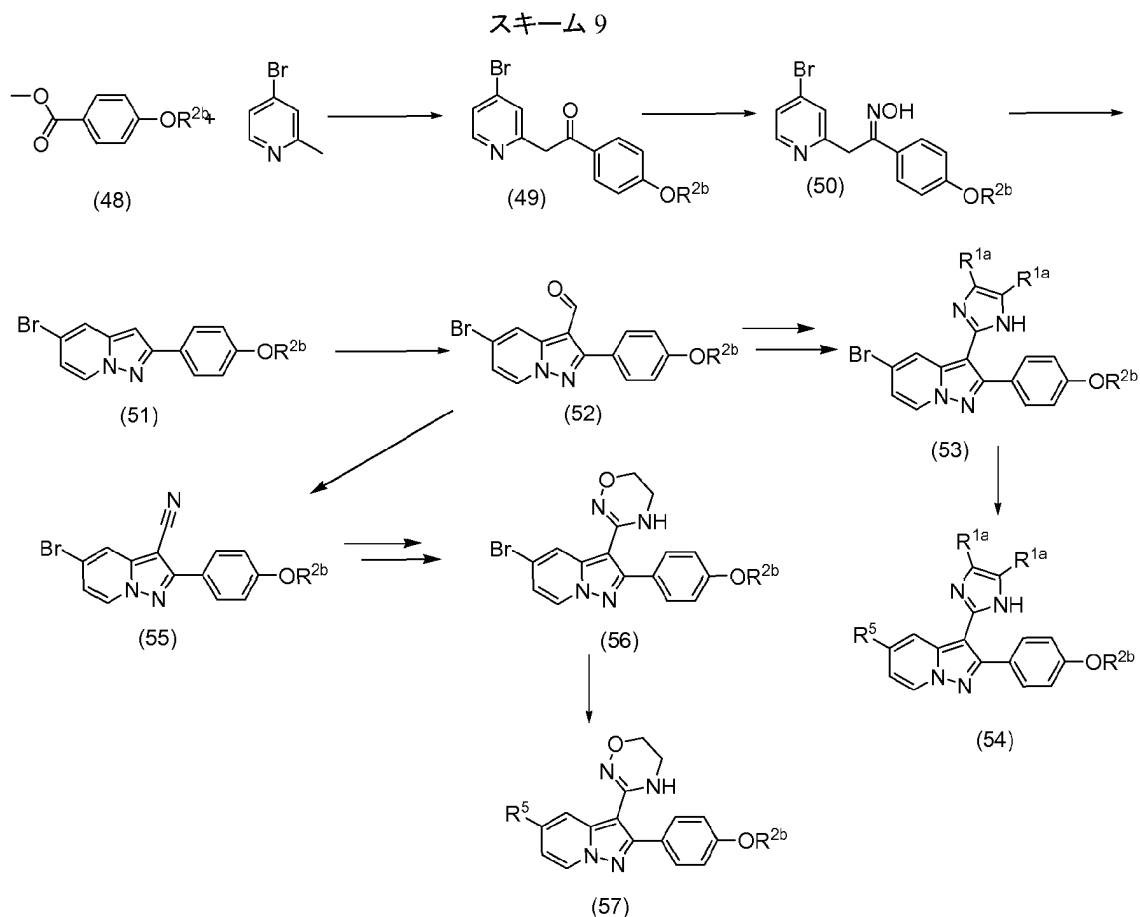
【0272】

R¹ が (ii)、(iii)、(iv) または (v) である化合物 (40) の類似体は

、スキーム 8、5 および 17 ならびに実施例に記載されているものと同様の方法論を使用して調製することができる。

【0273】

【化53】



スキーム 9 に示されているのは、ピラゾロ [1, 5- α] ピリジンコアを有する開示されている化合物を調製する一般的方法である。一般に Gudmundsson K S ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008; 18: 1157-1161 および Chamberlin S D ら、US 20040072853 A1 を参照されたい。4-ブロモ-2-メチルピリジン (48) は、リチウムビストリメチルシリルアミドを用いる脱プロトン化および置換アルキルベンゾエート (例えばメチル 4-メトキシベンゾエート) との反応によって、化合物 (49) に変換することができる。ケトン (49) は、ヒドロキシルアミン塩酸塩および水酸化ナトリウムを用いる処理によって、オキシム (50) に変換することができる。オキシム (50) は、トリフルオロ酢酸無水物およびトリエチルアミンを用いて DME 中における処理で中間体アジリンを形成し、続いて、その場で触媒の塩化第一鉄を用いてアジリンの処理および 70-80 °C で 6-24 時間の期間の加熱によって、ピラゾロピリジン (51) に変換することができる。所望のピラゾロ [1, 5- α] ピリジンは次いで、粗反応混合物の濾過によって、またはシリカゲル上のクロマトグラフィーによって単離することができる。化合物 (51) は、標準的な Vilsmeier 条件を使用して、化合物 (52) に変換することができる。化合物 (52) は、スキーム 1 に記載されているものと類似した条件を使用して、イミダゾール (53) に変換することができる。別法として、化合物 (52) は、スキーム 3 に描写されているものと同様の方式におけるオキシムの脱水を介して、化合物ニトリル (55) に変換することができる。ニトリル (55) は、スキーム 5 において一般的に示されている方法論を使用して、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン (56) を調製するのに使用することができる。化合物 (53) および (56) は、当業者に知られている炭素-

30

40

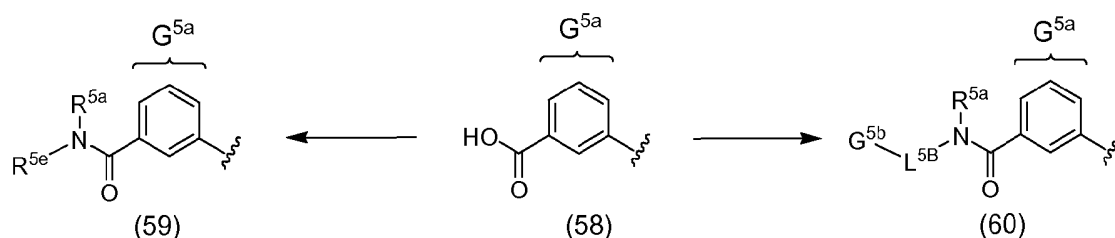
50

炭素結合形成反応（例えば、S u z u k i）、または後続の形質転換（例えば、環状アルケンの水素化、カルボン酸からのアミド形成）との組合せにおけるこうした反応のいずれか一方を介して直接に、 R^5 において様々な基を有する化合物（54）および（57）に変換することができる。例えば、1つは、適切なボロン酸または誘導体との反応、続いてシクロアルキル（すなわち、シクロアルケニルからシクロアルキル）の場合は、場合によるさらなる操作によって、 R^5 がシクロアルキルまたはアリールである化合物を調製することができる。（54）および（57）の R^{2b} が保護基として処理され、除去（例えば、 R^{2b} がベンジルまたはメチル）することができる場合は、対応するフェノールが形成され得る。（54）および（57）のフェノールは、メシレートまたはノナフレートなどの反応性化合物にさらに変換し、スキーム7に例示されている方法論を使用してさらに形質転換することができる。別法として、（54）および（57）のフェノールは、スキーム8に示されている方法論を使用してさらに反応させることで、開示されている化合物を生成することができる。

【0274】

【化54】

スキーム10

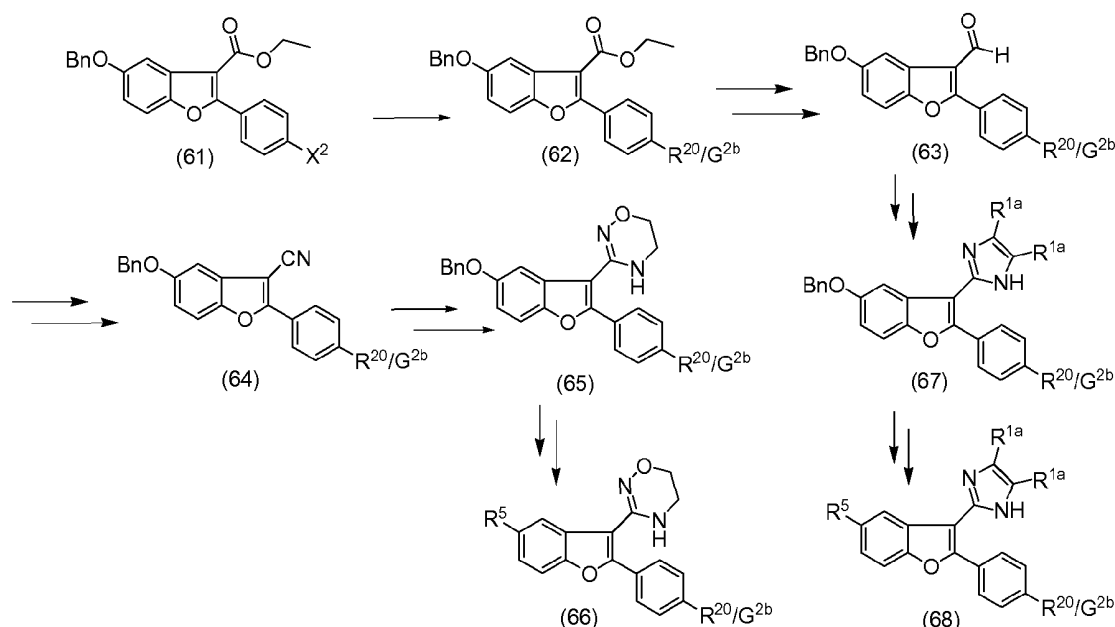


R^5 が G^{5a} である特定の開示されている化合物は、スキーム10において一般的に示されている通りに調製することができる。カルボン酸（58）は、これらに限定されないが、DMFなどの溶媒中におけるアミン、HATUおよびトリエチルアミンとの反応などの標準的アミド結合形成反応を使用して、アミド（59）または（60）に変換することができる。

【0275】

【化55】

スキーム11



他の開示されている化合物は、スキーム11の一般的方法論を使用して作製することが

10

20

30

40

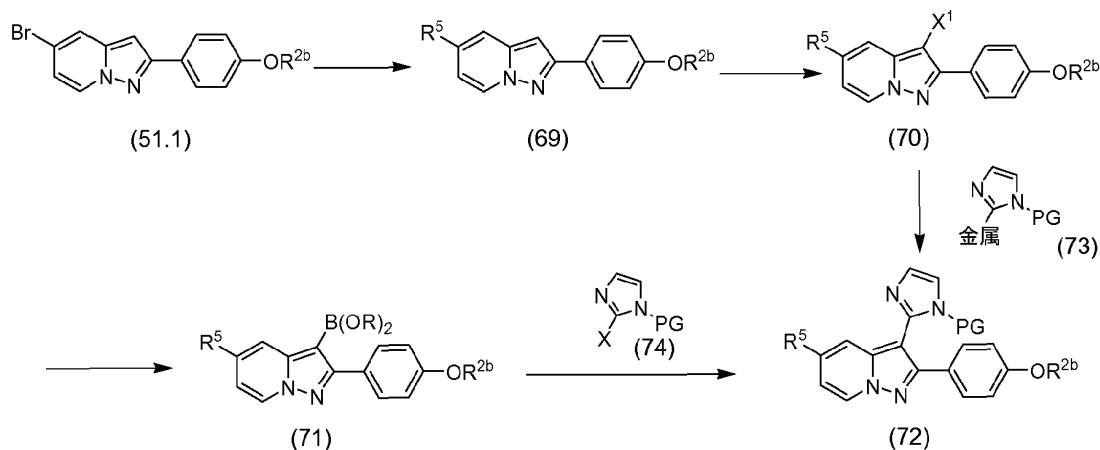
50

できる。X² がクロロ、ブロモまたはヨードであるエステル化合物 (61) は、スキーム 7 に示されている化学の型を使用して、化合物 (62) に変換することができる。スキーム 11 において、R²⁰ および G^{2b} は本明細書において定義されている通りであり、スキーム 11 の方法論と適合性のある基である。化合物 (62) は、スキーム 3 に概略されている一般的手法を使用して、中間体化合物 (63) および (64) に変換することができる。化合物 (63) および (64) は、順じて、スキーム 1 および 5 に示されている手法をそれぞれ使用して、化合物 (68) および (66) に変換することができる。

【0276】

【化56】

スキーム 2

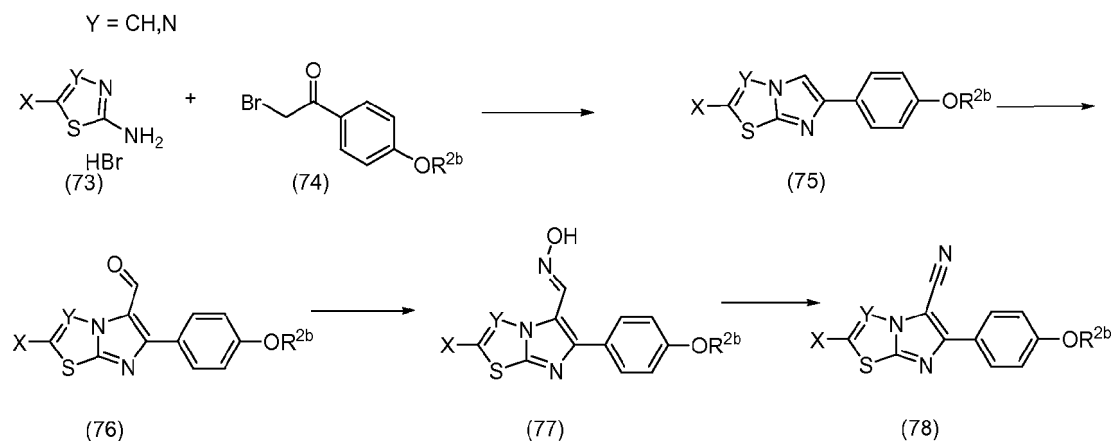


3-イミダゾールピラゾロ [1, 5- α] ピリジンへの代替合成は、スキーム 12 に示されている通りに使用することができる。ピラゾロピリジンコア上の C-5 臭素は、(53) から (54) への変換における通りに、R⁵ 基に変換することができる。化合物 (69) は、N-ブロモスクシンイミドまたは N-ヨードスクシンイミドなどの求電子的ハロゲン試薬を用いる処理によって、化合物 (70) に変換することができ、ここで、X¹ は臭素またはヨウ素である。化合物 (70) は、亜鉛媒介 Negishi カップリングについて記載されているものと同様の方式における直接金属イミダゾール種 (73) (PG = 保護基) との反応 (Romine J L ら、J. Med. Chem. 2007; 50: 528-542) またはスズ媒介 Stille カップリング (Quan M L ら、J. Med. Chem. 2005; 48: 1729-1744) によって、化合物 (72) に変換することができる。化合物 (70) は、別法として、(71) に変換することができ、これは次いで、Suzuki カップリングにおいて、X が例えばヨードである N 保護 2-ハロアミダゾール種 (74) と反応させることができる (Knapp S ら、J. Org. Chem. 1993; 58: 997-998 を参照のこと。)。 (72) の R^{2b} が保護基として処理され、除去することができる場合 (例えば、R^{2b} はベンジルまたはメチルである。)、対応するフェノールが形成され得る。フェノールは、メシレートまたはノナフレートなどの反応性中間体に変換し、再び反応させることで、スキーム 7 および 11 において一般的に示されている通り、他の基を生成することができる。

【0277】

【化 5 7】

スキーム 13

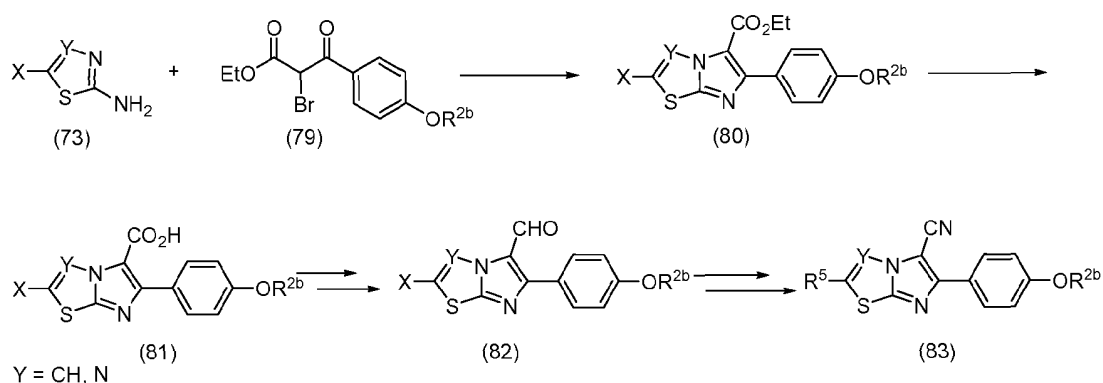


スキーム 13 および 14 は、5-複素環イミダゾ [2, 1-b] チアゾールおよびイミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾールの合成を例示している。スキーム 13 において、適切に置換されているチアゾール、または Y が CH もしくは N であり、X が例えば水素、ハロゲン、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、-O-C₁-C₆ アルキル、-O-C₁-C₆ ハロアルキル、-O-C₃-C₆ シクロアルキルもしくは場合によって置換されているフェニルであるチアジアゾール (73) は、置換 2-ブロモアセトフェノン (74) (例えば 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル) エタノン) と反応させることで、(75) を与えることができる。化合物 (75) は、Vilsmeyer ホルミル化によって、化合物 (76) に変換することができ、これは、上記に示されている通り、ニトリル (78) に変換することができる。化合物 (76) および (78) は、さらに同化することで、本明細書において一般的に記載されている方法を使用して R¹ が (i) または (ii) である化合物を与えることができる。スキーム 14 において、(73) は、α-ブロモケトエステル (79) (例えばエチル 2-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート) と反応させることで、コア環系 (80) を提供することができる。化合物 (80) は、当業者に知られている方法によって、化合物 (82) に変換することができる。化合物 (82) は、本明細書において一般的に記載されている通り、ニトリルに変換することができる。(82) のアルデヒドおよび (83) のニトリルは、他のスキームに記載されている通り、複素環に形質転換することができ、R^{2b} が保護基の場合、スキーム 7 および 11 に示されている通り、それは除去され、フェノールは他の基に変換することができる。

【0278】

【化 5 8】

スキーム 14



【0279】

10

20

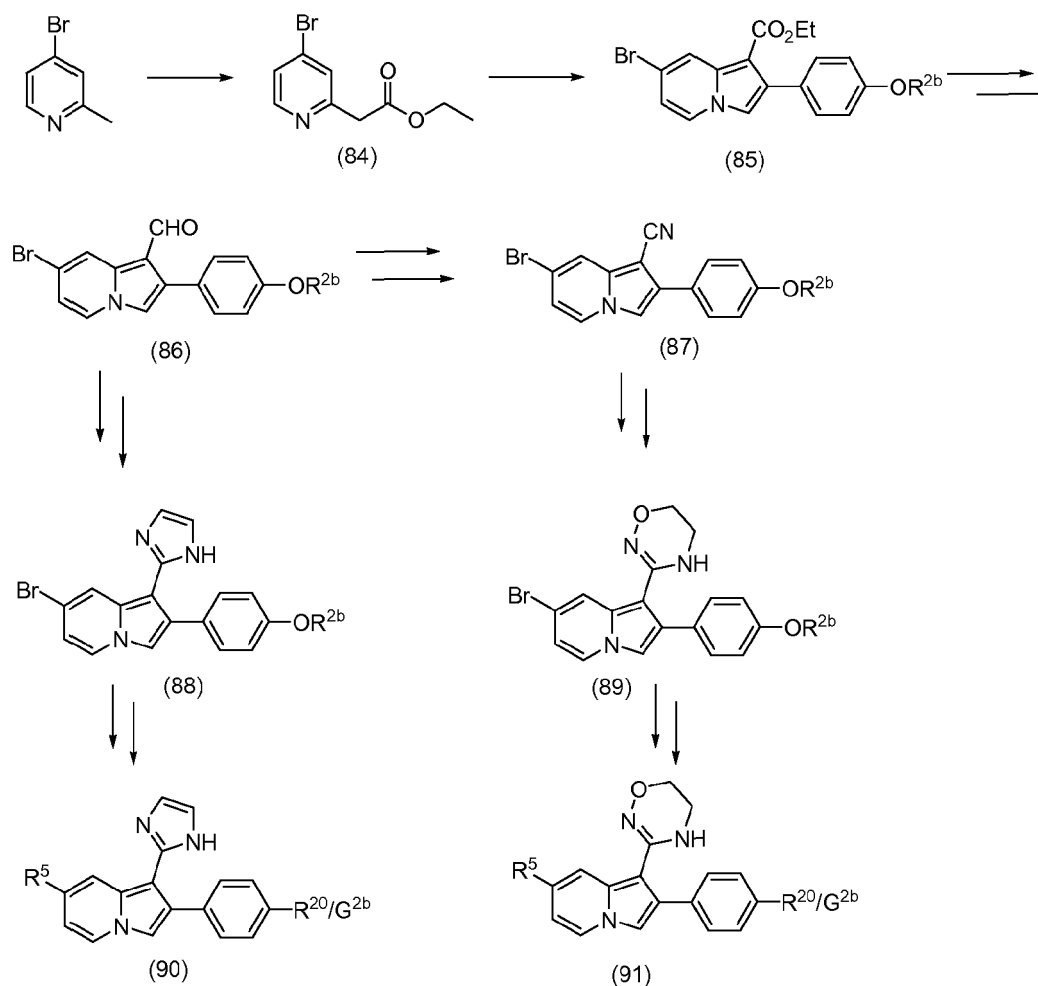
30

40

50

【化 5 9】

スキーム 15



【0280】

10

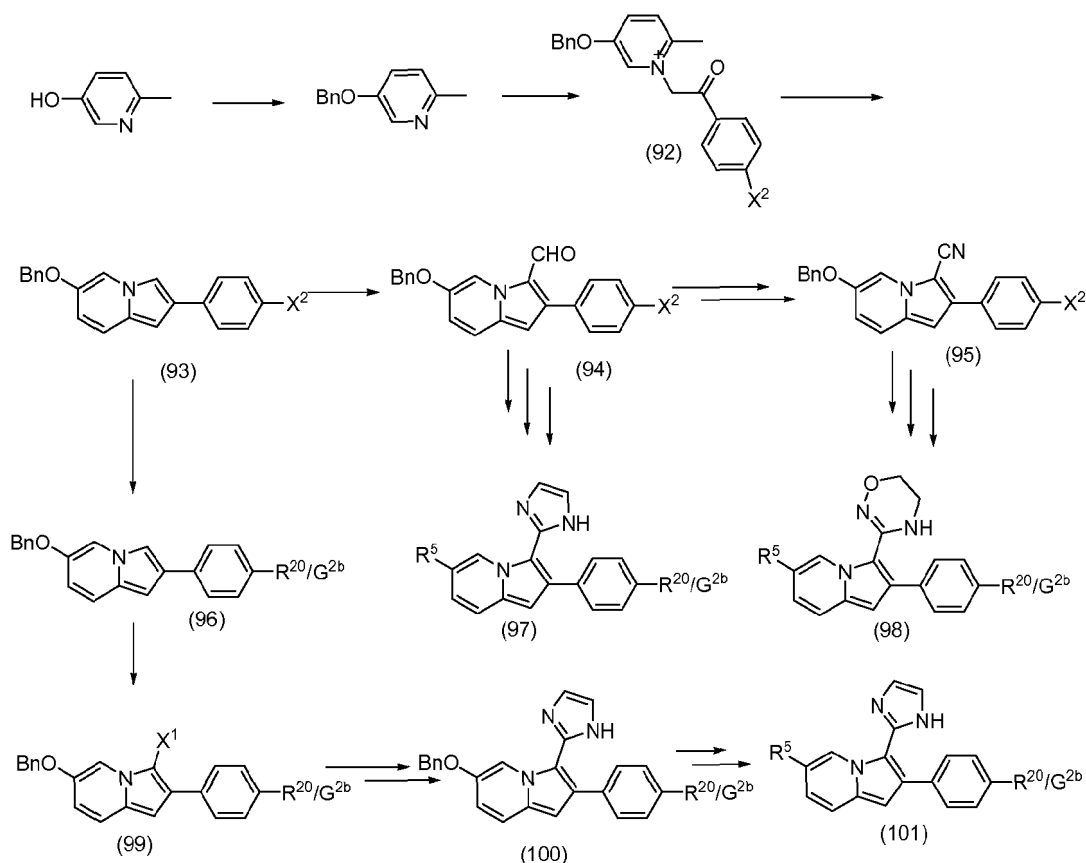
20

30

40

【化 6 0】

スキーム 16

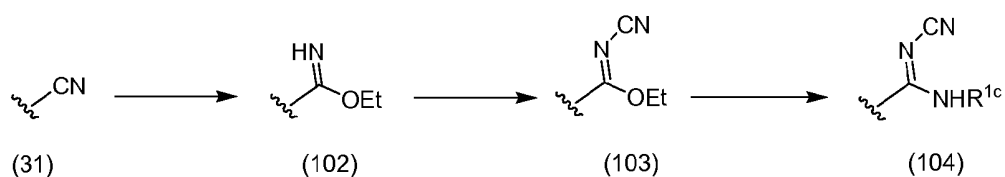


さらに開示されている化合物は、スキーム 16 に示されている通りに調製することができる。3-インドリジン環系は、Sliwaら、Journal of Chemical Research, miniprint, 1982; 2515-2527 の手順に従って構築される。2-メチル-5-ヒドロキシピリジン、ベンジルエステルとして保護され、 α -ブロメトンで処理されることでピリジニウム塩 (92) を与える。過剰な重炭酸ナトリウム水溶液を用いる加熱は、インドリジンコア (93) を与えることができる。Vilsmeier ホルミル化は 3-ホルミルインドリジン (94) を提供することができ、これは、初期のスキームに示されている通りニトリル (95) および所望の複素環に操作することができる。ベンジルエーテルおよびハロゲン化アリール X^2 は次いで、初期に記載されている通りに操作することで、同化されたインドリジンを提供することができる。

【0281】

【化 6 1】

スキーム 17



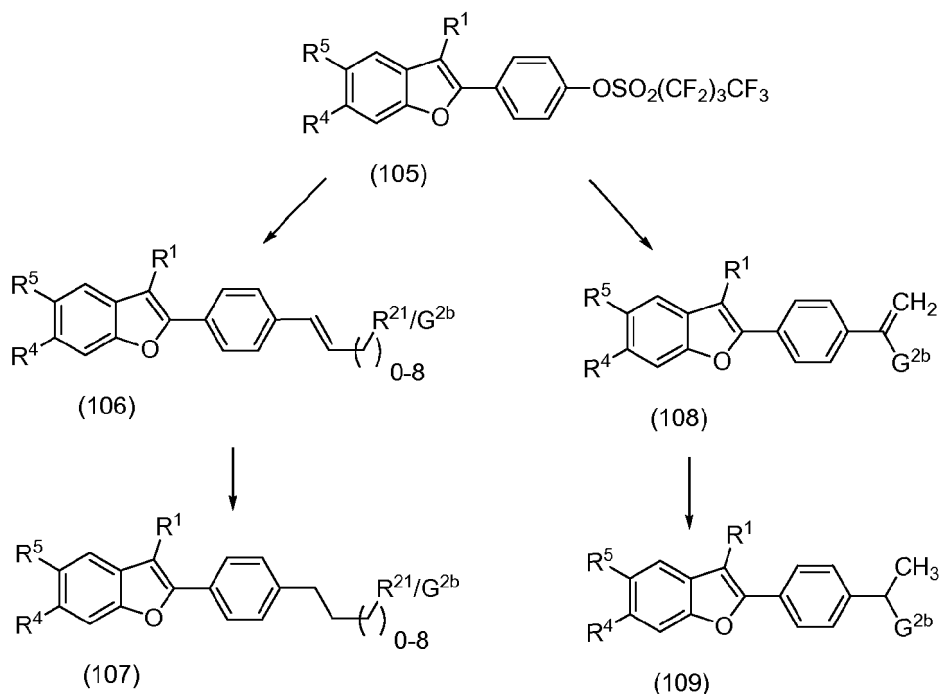
R^1 が (iv) である開示されている化合物は、ニトリルからシアノアミジンに変換する方法 (スキーム 17) を使用して調製することができる。ニトリルは、 0°C で HCl ガスを気泡にして該溶液に通すことおよび反応を 0°C で数日間進行させることによる、エタノールなどのアルコールとのジクロロメタン中における反応によって、対応するイミデー

トに変換することができる。イミデートの遊離塩基は、シアナミド、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物およびリン酸ナトリウム二塩基性七水和物とのアセトニトリル中におけるほぼ室温での反応によって、シアノイミデートに変換することができる。シアノイミデートは、適切な第1級アミン（例えば、 R^1CH_2 ）との反応によって、シアノアミジンに変換することができる。Fiorino、Fら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010; 2978-2982; WO2006010756（実施例14-16）も参照されたい。

【0282】

【化62】

スキーム18

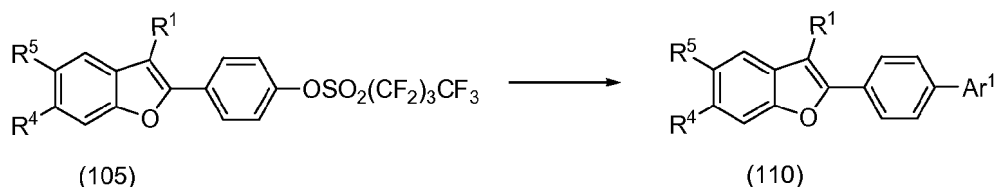


スキーム18において一般的に例示されている通り、 R^1 、 R^4 および R^5 が発明の要旨に記載されている通りであるノナフレート(105)は、SuzukiまたはHeck反応を使用して、アルケン置換化合物(106)または(108)に変換することができる。式(105)の化合物は、スキーム7、5および17ならびに実施例における式(41)の化合物の調製のために記載されている方法と同様に調製することができる。式(105)の化合物は、Suzuki反応条件下で、ボロン酸 $R^{21}/G^{2b}-(CH_2)_{0-8}-CH=CH-B(OH)_2$ または $G^{2b}-C(=CH_2)-B(OH)_2$ と反応させることで、それぞれ式(106)および(108)の化合物を与えることができる。 R^{21} および G^{2b} は、発明の要旨において定義されている通りである。反応条件の例証的なセットには、式(105)の化合物、ボロン酸または官能的等価物、酢酸パラジウム(II)などの触媒、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(X-Phos)などのリガンド、炭酸ナトリウムなどの塩基、ならびに従来法またはマイクロ波照射でのいずれか一方で加熱されるジメトキシエタン、水およびエタノールの混合物などの溶媒を組み合わせることで、式(105)または(108)の化合物を与えることが含まれる。式(106)の化合物は、水酸化パラジウムなどの触媒の存在下にて、これに限定されないがエタノールなどの溶媒中において水素化することで、式(107)の化合物を与えることができる。同様に、式(108)の化合物は水素化することで、式(109)の化合物を与えることができる。式(106)、(107)、(108)および(109)の化合物は、式(I)の化合物の代表である。

【0283】

【化 6 3】

スキーム 19

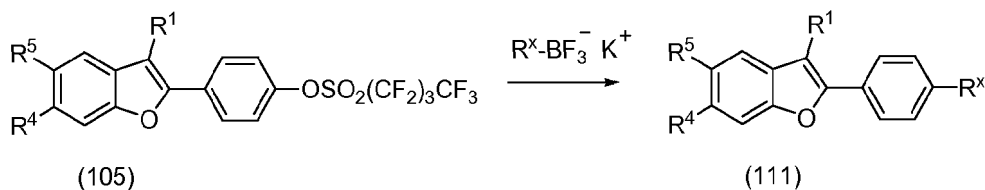


スキーム 19において一般的に例示されている通り、 R^1 、 R^4 および R^5 が発明の要旨に記載されている通りであるノナフレート(105)は、Suzuki反応を使用して、アリール／ヘテロアリール置換化合物(110)に変換することができる。式(105)の化合物は、スキーム18に記載されている通りに調製することができる。式(105)の化合物は、Suzuki反応条件下でボロン酸 $Ar^1-B(OH)_2$ と反応させることで、式(110)の化合物を与えることができる。 Ar^1 は、 G^{2b} に関して本明細書に記載されている通りの場合によって置換されているアリールまたはヘテロアリールである。反応条件の例証的なセットには、式(105)の化合物、ボロン酸または官能的等価物、酢酸パラジウム(II)などの触媒、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(X-Phos)などのリガンド、炭酸ナトリウムなどの塩基、ならびに従来法またはマイクロ波照射でのいずれか一方で加熱されるジメトキシエタン、水およびエタノールの混合物などの溶媒を組み合わせることで、式(110)の化合物を与えることが含まれる。式(110)の化合物は、式(I)の化合物の代表である。

【0284】

【化 6 4】

スキーム 20



スキーム 20において一般的に例示される通り、 R^1 、 R^4 および R^5 が発明の要旨に記載されている通りであるノナフレート(105)は、アルキルまたはシクロアルキル置換化合物(111)に変換することができる。式(105)の化合物は、スキーム18に記載されている通りに調製することができる。式(105)の化合物は、式 $R^X-BF_3^-K^+$ のトリフルオロボウ酸カリウムと反応させることで、式(111)の化合物を与えることができる。 R^X は、 G^{2b} に関して本明細書に記載されている通りの場合によって置換されている C_1-C_6 アルキレン R^{21} または C_3-C_{10} シクロアルキルである。 R^{21} は本明細書に記載されている通りである。反応条件の例証的なセットには、式(105)の化合物、トリフルオロボウ酸カリウム、酢酸パラジウム(II)などの触媒、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos)などのリガンド、三塩基性リン酸カリウムなどの塩基、ならびに従来法またはマイクロ波照射でのいずれか一方で加熱される水およびトルエンの混合物などの溶媒を組み合わせることで、式(111)の化合物を与えることが含まれる。式(111)の化合物は、式(I)の化合物の代表である。

【0285】

前述のスキームにおいて、芳香族環(例えば、フェニル)が特別な位置化学(例えば、パラ)における基で置換されている化合物が示されている。パラ置換を有する出発原料または中間体は、前述のスキームにおいてパラ置換を有する最終生成物を提供する。異なる位置化学(例えば、メタ)を有する出発原料または中間体の前述のスキームにおける置換

が、異なる位置化学を有する最終生成物を提供することは、当分野の技術者によって理解される。例えば、前述のスキームにおけるパラ置換の出発原料または中間体をメタ置換の出発原料または中間体と置き換えることは、メタ置換生成物をもたらす。

【0286】

本明細書に記載されている一部分（例えば、 $-NH_2$ または $-OH$ ）が該合成方法と適合性がないならば、該部分は、該方法において使用される反応条件に安定である適当な保護基で保護することができる。保護基は、所望の中間体または標的化合物を提供する反応順序における任意の適当な時点で除去することができる。一部分を保護または脱保護するための適当な保護基および方法は当技術分野においてよく知られており、この例は、Greene TW および Wuts PGM、Protective Groups in Organic Synthesis、（第3版、John Wiley & Sons、NY（1999））で見ることができる。各個々のステップのための最適な反応条件および反応時間は、用いられる特別な反応剤、および使用される反応剤に存在する置換基に依存して変動することができる。溶媒、温度および他の反応条件は、当業者によって本開示に基づいて容易に選択することができる。

10

【0287】

他の開示されている化合物は、同様に、上に記載されているスキームならびに以下の中間体、一般の手順および開示例に記載されている手順に従って、当業者によって認識されている通りに調製することができる。上に記載されている実施形態およびスキーム、ならびに以下の中間体、一般の手順および開示例は、限定ではなく例示の目的で与えられていることが理解されるべきである。本開示の範囲内の様々な変更および修正は、当業者にとって本記載から明らかとなる。

20

【実施例】

【0288】

略語：aq は水性；DCI は脱離化学イオン化；DMSO はジメチルスルホキシド；ESI はエレクトロスプレーイオン化法；HPLC は高速液体クロマトグラフィー；LCMS は液体クロマトグラフィー質量分析；psi はポンド毎平方インチ；TLC は薄層クロマトグラフィー；および v/v は体積／体積。

【0289】

分析学的 LCMS を Finnigan Navigator 質量分析計、ならびに Xcalibur 1.2、Open-Access 1.3、およびカスタムログインソフトウェアを実行する Agilent 1100 HPLC システム上で行った。質量分析計は、正 APCI イオン化条件下で作動させた。HPLC システムは、Sedere Sedex 75 蒸発光散乱検出器とともに、Agilent Quaternary ポンプ、デガッサー、カラムコンパートメント、オートサンプラーおよびダイオードアレイ検出器から構成されていた。使用されたカラムは、Phenomenex（登録商標）Luna（登録商標）Comb i-HTS C8（2） $5\mu m$ $100\text{\AA}$ （ $2.1\text{mm} \times 30\text{mm}$ ）であった。10–100% アセトニトリル（A）および水中における 0.1% トリクロロ酢酸（B）の勾配が、2.0 mL／分の流量（0–0.1 分の 10% A、0.1–2.6 分の 10–100% A、2.6–2.9 分の 100% A、2.9–3.0 分の 100–10% A、0.5 分のポストラン遅延）で使用された。

30

40

【0290】

下記の実施例における特定の化合物は、逆相 HPLC を使用して精製したと思われる。精製は、C18 または C8 のいずれか一方の逆相カラムを使用して行われたと思われる。化合物は、0.1% トリクロロ酢酸水溶液中における約 10–100% アセトニトリル；10 mM 酢酸アンモニウム水溶液中における約 60–100% メタノール；または 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液中における約 10–95% メタノールの勾配を使用して溶出されたと思われる。トリクロロ酢酸を用いて行われる精製のため、こうして得られた生成物は、トリフルオロ酢酸塩の形態であったと思われる。化合物は、トリフルオロ酢酸塩として、または中和、抽出および単離に続く遊離塩基として特徴付けたと思われる。

50

【0291】

下記の実施例における特定の化合物は、従来のフラッシュクロマトグラフィーを含めた順相シリカゲルクロマトグラフィー、またはプレパックシリカゲルカラム（55 μm または35 μm のシリカゲル、Isc o Goldカラム）を使用する自動精製システム（例えば、Isc o Comb iFlash（登録商標）、Analogix Intell i flash）を使用して精製されたと思われる。化合物は予備TLCによっても精製されたと思われる。

【0292】

シリカゲルクロマトグラフィーのための通常の溶媒には、ヘキサン中における酢酸エチル、ヘキサン中におけるジエチルエーテル、ヘキサン中におけるテトラヒドロフラン、塩化メチレン中における酢酸エチル、塩化メチレン中におけるメタノール、 NH_4OH とともに塩化メチレン中におけるメタノール、ヘキサン中におけるアセトン、およびヘキサン中における塩化メチレンが含まれる。

【0293】

[実施例1]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例1A

エチル3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート

炭酸ジエチル（801 mL、6.79 mol）を、窒素雰囲気下攪拌しながらカリウムt-ブトキシド（609.2 g、5.43 mol）のトルエン（9.5 L）中スラリー液に30分間かけて滴下添加した。反応混合物を78℃に加熱し、トルエン（250 mL）中の4-フルオロアセトフェノン（250 g、1.81 mol）を1時間かけて加えた。反応混合物を終夜加熱し続けた。次いで反応混合物を1.5N HCl（水溶液）でクエンチし、酢酸エチル（1 Lで3回）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して茶褐色液体を得た。液体を蒸留して、表題化合物を無色液体として得た（250 g、79%）。MSm/z 209 (M-H)⁻。

【0294】

実施例1B

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1Aにて調製した物質（250 g、1.19 mol）を、塩化亜鉛（243.5 g、1.784 mol）およびトルエン（3.75 L）と合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。テトラヒドロフラン（500 mL）中のベンゾキノン（167 g、1.546 mol）を反応物に滴下添加し、添加が完了した時点で、反応混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空中で濃縮して茶褐色固体を得た。固体をアセトニトリルから再結晶して、表題化合物を茶褐色固体として得た（125 g、35%）。MSm/z 301 (M+H)⁺。

【0295】

実施例1C

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1B（210 g、0.6993 mol）、炭酸セシウム（455.7 g、1.3986 mol）およびN-メチルピロリドン（1 L）を合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下2-ブロモプロパン（196 mL、2.098 mol）で処理し、反応混合物を50℃で4時間加熱した。TLC（石油エーテル/酢酸エチル、8/2）により決定される通りに反応が完結した時点で、反応混合物を水酸化アンモニウム水溶液（200 mL）で処理し、溶液をヘプタンで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（220 g、92%）として茶

10

20

30

40

50

褐色油状物を得た。MS (LCMS) m/z 342 (M^+)。

【0296】

実施例1D

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1C (220 g、0.6432 mol) をクロロホルム (4.4 L) に溶解した。混合物を氷浴中0℃に冷却し、内温が10℃を超えないように維持しながら、反応混合物を70%硝酸 (29 mL、0.65 mol) で滴下処理した。硝酸の添加が完了した時点で、氷浴を除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、クロロホルム (2 L で2回) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中濃縮して黄色固体を得た。固体をヘキサンで摩砕し、濾過して、表題化合物を薄黄色固体として得た (220 g、88%)。MS m/z 388 ($M+H^+$)。

【0297】

実施例1E

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1D (220 g、0.643 mol) をジクロロメタン (4.4 L) と合わせた。混合物を氷浴中0℃に冷却し、次いで内温が10℃を超えないように維持しながら、ジクロロメタン中1M三塩化ホウ素溶液 (625 mL、0.625 mol) で滴下処理した。三塩化ホウ素の添加が完了した時点で、氷浴を除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン (2 L で3回) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中濃縮して黄色固体を得た。固体をヘキサンで摩砕し、濾過して、表題化合物を白色固体として得た (180 g、81%)。MS (LC-MSD-トラップ-XCT) m/z 344 ($M-H^-$)。

【0298】

実施例1F

エチル2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1E (10 g、29.0 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.354 g、2.90 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.52 mL、43.4 mmol) およびフェニルトリフルイミド (13.97 g、39.1 mmol) をジクロロメタン (150 mL) 中で合わせて、薄茶褐色スラリー液を得、これはゆっくり溶解した。溶液を18時間攪拌した。次いで反応混合物を1M NaOH、1M HCl およびブラインで順次洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、シリカのプラグを通して濾過し、濃縮して黄色固体を得た。粗生成物をヘキサン100 mL中で摩砕し、5分間超音波処理し、固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥して、表題化合物を微細な黄色粉体として得た (13.1 g、95%)。

【0299】

実施例1G

エチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1F (13.12 g、27.5 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (3.54 g、41.2 mmol)、臭化ナトリウム (2.91 g、28.3 mmol)、フッ化カリウム二水和物 (3.42 mL、91 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.953 g、0.825 mmol) をトルエン (140 mL) 中で合わせた。混合物を窒素で15分間スパーキングした。容器を密封し、125℃で18時間加熱した。得られた黒色反応混合物を酢酸エチル (200 mL) と水 (100 mL) との間で分配し、1インチプラグの珪藻土を通して濾過して固体触媒を除去した。濾

液層を分離した。酢酸エチル層を飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、Darcog-60カーボンブラック(5g)および3-メルカプトプロピル官能基化シリカ(5g、Aldrich 538086)で同時に処理し、30分間攪拌し、1インチパッドの珪藻土を通して濾過した。薄赤色濾液をほぼ濃縮乾固し、ヘキサン(200mL)で希釈して、黄褐色固体を得、これを濾取し、乾燥して、表題化合物を得た(7.95g、78%)。

【0300】

実施例1H

エチル6-アミノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

10

エタノール(188mL)、テトラヒドロフラン(188mL)および脱イオン水(63mL)を窒素雰囲気下で合わせた。実施例1G(18.62g、50.4mmol)を溶媒混合物に加え、得られたスラリー液を鉄粉(14.08g、252mmol)および塩化アンモニウム(4.05g、76mmol)を加えながら攪拌した。次いで反応混合物を1.5時間還流した。加熱した反応混合物を、テトラヒドロフラン/エタノールで洗浄しながら、珪藻土のベッドを通して濾過した。濾液を真空で濃縮乾固し、残留物を酢酸エチル(約700mL)と脱イオン水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮して、表題化合物(17.1g)を黄褐色固体として得た。

【0301】

20

実施例1I

エチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1H(17.1g、50.4mmol)を窒素下ジクロロメタン(300mL)に溶解した。混合物を、ピリジン(39.9g/40.8mL、504mmol)を加えながら攪拌した。ジクロロメタン(36mL)中のメタンスルホニルクロリド(6.93g/4.7mL、60.5mmol)を、反応混合物に20分かけて滴下添加し、続いて室温で3時間攪拌を続けた。反応混合物を真空で濃縮乾固した。得られた固体を酢酸エチル(750mL)に溶解し、水、1Nの HCl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物(19.98g、95%)を白色固体として得た。

30

【0302】

実施例1J

エチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-[(4-メトキシベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1I(19.96g、47.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(120mL)に溶解した。反応混合物に炭酸カリウム(7.93g、57.4mmol)を加え、続いて臭化ベンジル(12.98g、64.5mmol)を15分かけて滴下添加した。反応混合物を油浴中50℃で置き、3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミドを約35℃の浴温で真空除去して乾固した。暗色油状物を酢酸エチル(500mL)に溶解し、水(150mL)およびブライン(150mLで2回)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。150mL焼結漏斗にシリカをセットし、乾燥した有機溶液をシリカゲルを通して濾過し、等容量の酢酸エチルで濯いだ。集めた濾液を真空で濃縮乾固し、得られた固体をヘキサン(300mL)で処理した。スラリー液を15分間攪拌し、濾過し、ヘキサンで洗浄した。固体を真空オーブン中終夜乾燥した。表題化合物を黄褐色固体として単離した(23.45、91%)。

40

【0303】

実施例1K

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

50

実施例 1 J (18.4 g、34.2 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (98 mL) に溶解し、反応混合物を窒素雰囲気下 5℃ で氷水浴中に浸した。エステル溶液の内温が 10℃ に達した時点で、1 M 水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン中溶液 (34.2 mL、34.2 mmol) を 20 分かけて滴下添加した。添加完了後、反応混合物をさらに 10 分攪拌し、氷浴を除去し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。激しい発泡が最小となるよう水 1.4 mL を注意深く滴下添加することにより、反応混合物をクエンチした。発泡が止まった時点で、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL) を加えると、高粘度スラリー液が生成した。最後に、水 4.2 mL を滴下添加し、得られたスラリー液を 20 分間攪拌した。スラリー液を酢酸エチルで希釈し、予め湿らせておいた珪藻土のベッドを通して濾過した。珪藻土パッドをさらに酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた泡状固体を室温で終夜真空乾燥した。表題化合物を白色泡状物質として得た (16.78 g、99%)。

【0304】

実施例 1 L

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 1 K (12.0 g、24.21 mmol) をジクロロメタン (240 mL) に溶解し、得られた溶液をピリジニウムジクロメート (13.66 g、36.3 mmol) で処理した。得られた暗色溶液を室温で 18 時間攪拌した。濃暗色反応混合物スラリー液を、予めジクロロメタンで湿らせておいた珪藻土のベッドを通して濾過した。珪藻土パッドをさらにジクロロメタン (400 mL) で洗浄した。有機濾液を 1.2 N HCl 水溶液 (100 mL で 2 回) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、溶媒を真空中で除去して、油状残留物を得た。残留物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、シリカゲル (40 g) に塗布した。サンプルを酢酸エチル/ヘキサン (1:1、700 mL) で溶離した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテル (75 mL) で処理した。得られたスラリー液を 10 分間攪拌し、次いで濾過した。集めた固体をさらにエーテル (40 mL) で洗浄し、真空中で終夜乾燥した。表題化合物を黄褐色固体として得た (10.13 g、85%)。

【0305】

実施例 1 M

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 1 L (7.0 g、14.18 mmol) のジクロロメタン (117 mL) 中混合物に、窒素下 2 mL のジクロロメタン (2 mL) に溶解したエチレンジアミン (0.938 g/1.043 mL、15.60 mmol) を 200 μ L ずつ 7 分かけて加えた。混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を氷浴中に浸し、N-ブロモスクシンイミド (2.65 g、14.89 mmol) および粉体の 4 Å モレキュラーシーブス (3.63 g) を約 1 分かけて加えた。反応混合物を氷浴中 10 分間攪拌し、次いで氷浴を除去し、反応混合物を室温で合計 72 時間攪拌した。反応の進行は LCMS により監視した。各 24 時間後、さらにエチレンジアミンおよび N-ブロモスクシンイミドを加え、続いて室温で 64 時間攪拌を続けた。得られたスラリー液を珪藻土のパッドを通して濾過し、ジクロロメタン (100 mL で 2 回) で洗浄した。合わせたジクロロメタン層を 10% 重炭酸ナトリウムおよび 10% 塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、有機層を真空中で濃縮して、油状残留物を得た。残留物をジクロロメタン/アセトニトリル (4:1、100 mL) で処理し、溶媒を真空中で除去して、黄褐色泡状固体を得た。泡状固体をヘキサン/酢酸エチル (4:1、35 mL) と共に 20 分間攪拌し、濾過し、真空中で乾燥して、表題化合物を黄褐色固体として得た (6.86 g、91%)。

【0306】

実施例 1 N

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド (ACDv12)

実施例 1 M (6.83 g、12.8 mmol) および無水ジメチルスルホキシド (64 mL) を合わせ、窒素下撹拌した。粉体の炭酸カリウム (3.54 g、25.6 mmol) およびヨードベンゼンジアセテート (4.53 g、14.08 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、溶媒を真空で除去して、赤みがかった固体を得た。固体をヘキサン：酢酸エチル (1:1) と合わせ、得られたスラリー液を室温で 20 分間撹拌した。スラリー液を濾過し、得られた白色固体を真空で 15 時間乾燥して、表題化合物を得た (4.86 g、71.4%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.20 (m, 1H) 0.69 (m, 2H) 0.89 (m, 1H) 2.19 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 4.76 (m, 2H) 6.80 (d, J=8.46 Hz, 2H) 6.93 (s, 1H) 7.14 (m, 3H) 7.34 (m, 3H) 7.78 (s, 1H) 7.99 (m, 2H) 12.39 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 532.1 (M+H)⁺。

【0307】

実施例 1 O

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 1 N (4.83 g、9.09 mmol) を無水ジクロロメタン (35 mL) に溶解し、得られた溶液を窒素下撹拌しながら氷浴中に置いた。反応混合物の内温が 10℃に達した時点で、トリフルオロ酢酸 (35 mL) を滴下漏斗から約 35 分かけて滴下添加した。反応混合物は暗鮮紅色に変色した。氷浴を除去し、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮して、暗赤色油状物を得た。油状物をジクロロメタンで 3 回処理し、真空で濃縮乾固して、泡状固体を得た。泡状固体を 5% 重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で処理し、続いて室温で 20 分間撹拌した。得られた固体を濾取し、水で激しく 2 回洗浄し、真空オーブンを 70℃で 15 時間乾燥した。回収された固体を酢酸エチルで処理し、濾過し、真空で乾燥して、表題化合物を薄ピンク色固体として得た (3.13 g、84%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59-0.73 (m, 2H) 0.93-1.03 (m, 2H) 2.27-2.34 (m, 1H) 3.03-3.10 (m, 3H) 7.13-7.22 (m, 2H) 7.25-7.41 (m, 3H) 7.62 (s, 1H) 7.96-8.05 (m, 2H) 9.25-9.36 (m, 1H) 12.38 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 412.2 (M+H)⁺。

【0308】

[実施例 2]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 2 A

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 1 L からの生成物であるアルデヒド (2.0 g、4.05 mmol) を用い、エチレンジアミンを 1,2-ジアミノプロパン (330 mg、4.46 mmol) に代えて、実施例 1 M に記載した方法により表題化合物を調製して、表題化合物を茶褐色泡状固体として得た (0.93 g、42%)。

【0309】

実施例 2 B

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 2 A にて調製したイミダゾリン (0.816 g、1.49 mmol)、無水ジメチルスルホキシド (7.5 mL)、粉体の炭酸カリウム (0.412 g、2.98 mmol) およびヨードベンゼンジアセテート (0.528 g、1.639 mmol) を用い、実施例 1 N に記載した手順に従って表題化合物を調製して、表題化合物を黄褐色固体として得た (0.65 g、71%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.19-0.41 (m, 1H) 0.64-1.02 (m, 2H) 2.18-2.32 (m, 2H) 2.37 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.67-4.79 (m, 1H) 4.81-4.97 (m, 1H) 6.80 (d, J=8.82 Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.07-7.25 (m, 2H) 7.33-7.49 (m, 2H) 7.54-7.74 (m, 3H) 7.92 (s, 1H) 14.47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 546.1 (M+H)⁺。

【0310】

実施例 2 C

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド

実施例 2 B にて調製した化合物 (0.64 g、1.17 mmol) および CH₂Cl₂ 中 20% トリフルオロ酢酸を用い、実施例 1 O に記載した手順に従って表題化合物を調製した。表題化合物を黄色固体として単離した (0.18 g、35%)。MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺。

【0311】

[実施例 3]

N-〔〔2-(1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-1,3-チアゾール-5-イル〕メチル〕-N-〔3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド

実施例 3 A

(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール

2-ブロモチアゾール-5-カルバルデヒド (3.00 g、15.62 mmol) およびメタノール (50 mL) を合わせた。混合物を窒素下 0℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.591 g、15.62 mmol) を少しずつ加えた。この温度で 2 時間攪拌を続けた。次いで反応物を室温に加温し、さらに 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、飽和 NH₄Cl 水溶液を残留物に加えた。最初に 1M HCl 水溶液を用いて酸性を pH 約 6 に調節し、続いて 1M NaOH 水溶液を加えることにより pH 約 10 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。次いで有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン (10% から 25%) で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を薄黄色油状物として得た。MS (DCI+) m/z 194、196 (M+H)⁺。

【0312】

実施例 3 B

2-ブロモ-5-(ブロモメチル)-1,3-チアゾール

実施例 3 A (1.90 g、9.79 mmol)、四臭化炭素 (3.57 g、10.77 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.82 g、10.77 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) 中で合わせた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン (0% から 5%) で溶離するシリカゲルを用いて精製して、表題化合物を固体として得た (0.70 g、28%)。MS (DCI+) m/z 256、258、260、(M+H)⁺。

【0313】

実施例3C

2-メトキシ-4-ニトロ-1-(フェニルエチニル)ベンゼン

トリエチルアミン(60 mL)とテトラヒドロフラン(20 mL)との混合物に、1-ヨード-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(10 g、35.8 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.503 g、0.717 mmol)を加えた。テトラヒドロフラン(10 mL)中のフェニルアセチレン(4.48 g、43.0 mmol)を反応混合物に滴下添加し、混合物を5分間攪拌した。ヨウ化銅(0.068 g、0.358 mmol)を加え、反応混合物を攪拌し、窒素で10分間バージした。反応フラスコを密封し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン200 mLで処理し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して固体を得た。粗製の固体を無水エタノールから再結晶した。固体を濾取し、冷エタノールで洗浄し、真空中で乾燥して、表題化合物を黄褐色固体として得た(8.87 g、98%)。

10

【0314】

実施例3D

3-ヨード-6-ニトロ-2-フェニル-1-ベンゾフラン

実施例3C(31.11 g、123 mmol)をジクロロメタン(300 mL)に溶解した。この溶液に、ヨウ素(62.4 g、246 mmol)を加え、混合物を5時間還流した。混合物を室温に冷却し、20%チオ硫酸ナトリウム水溶液(180 mL)で処理した。混合物を15分間激しく攪拌した。生成物をジクロロメタン(300 mLで4回)で抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、溶媒を真空中で除去して、粗製の固体を得た。固体をジクロロメタンで溶離するシリカゲル上で精製して、表題化合物を白色固体として得た(34.44 g、77%)。

20

【0315】

実施例3E

メチル6-ニトロ-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

圧力容器に、実施例3D(20 g、54.8 mmol)、メタノール：アセトニトリル(1:1、220 mL)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.802 g、1.1 mmol)およびトリエチルアミン(15.3 mL、110 mmol)を仕込んだ。混合物を一酸化炭素(60 psi)で加圧し、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黒色固体を得た。この固体を還流状態で1:1酢酸エチル／アセトニトリル600 mLに溶解し、メルカプトプロピルシリカ10 gおよび脱色炭10 gで処理した。混合物を加熱しながら30分間攪拌し、珪藻土を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を水300 mL中30分間激しく攪拌した。表題化合物をオレンジ色粉体として集め、これを一定重量になるまで乾燥した(15.78 g、97%)。

30

【0316】

実施例3F

メチル6-アミノ-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例3E(15.8 g、53.2 mmol)、鉄粉(14.84 g、266 mmol)および塩化アンモニウム(4.26 g、80 mmol)を、テトラヒドロフラン、エタノールおよび水(3:3:2、500 mL)中で合わせてオレンジ色懸濁液を得た。懸濁液を激しく攪拌しながら95℃で3時間加熱し、冷却し、珪藻土を通して濾過し、続いて珪藻土パッドを加熱したテトラヒドロフランで濯いだ。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮して、黄色油状物を表題化合物として得た(14.21 g、100%)。

40

【0317】

実施例3G

50

メチル 6-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例 3 F (14.22 g、53.2 mmol) およびピリジン (21.51 mL、266 mmol) を、ジクロロメタン (200 mL) 中 10-15 °C で合わせて黄色溶液を得た。メタンスルホニルクロリド (4.56 mL、58.5 mmol) を滴下添加して、深紅/紫色溶液を得た。反応混合物を 16 時間攪拌し、濃縮し、残留物を酢酸エチルと 1 M HCl 水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を 9:1 ヘキサン/酢酸エチル中で摩擦し、固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を得た (16.4 g、89%)。

【0318】

10

実施例 3 H

メチル 6-[(4-メトキシベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例 3 G (16.4 g、47.5 mmol)、1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (12 g、59.7 mmol) および炭酸カリウム (8.53 g、61.7 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 中で合わせて、オレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を窒素下 50 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル 700 mL と水 100 mL との間で分配した。有機層を H₂O (100 mL で 2 回) およびブライン (100 mL で 2 回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、脱色炭で処理し、シリカプラグを通して濾過し、濃縮して、オレンジ-赤色油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ヘキサンを加えながら加熱した。冷却し放置すると少量の固体が生成し始めた。さらにヘキサンを加えて容量を約 500 mL にした。混合物を 30 分間攪拌し、粒状の固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を得た (19 g、86%)。

20

【0319】

実施例 3 I

N-[3-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 3 H (6.8 g、14.61 mmol) およびテトラヒドロフラン (40 mL) を窒素下 0 °C で合わせて黄色溶液を得た。1 M LiAlH₄ (14.61 mL、14.61 mmol、テトラヒドロフラン) を滴下添加すると直ぐに発泡した。次いで溶液を周囲温度で 1 時間攪拌し、水 0.6 mL を滴下添加し、続いて 15% NaOH 水溶液 0.6 mL を滴下添加し、続いて水 1.8 mL を滴下添加することによりクエンチした。混合物を 20 分間攪拌し、珪藻土を通して濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た (6.3 g、99%)。

30

【0320】

実施例 3 J

N-(3-ホルミル-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 3 I (6.39 g、14.6 mmol)、モレキュラーシーブス (6.4 g、14.60 mmol) および N-メチルモルホリン N-オキシド (2.57 g、21.90 mmol) をジクロロメタン (100 mL) 中で合わせて黄色懸濁液を得、これを氷浴中で冷却した。過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (0.257 g、0.730 mmol) を少しずつ加えると発熱した。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、珪藻土を通して濾過し、珪藻土プラグをジクロロメタンで良く濯いだ。濾液を酢酸エチルで希釈して、ジクロロメタン/酢酸エチルの最終比を 9:1 にした。この溶液を最初に 1 インチの深さのシリカプラグを通して濾過し、次いで予め充填させておいた 20 g シリカカートリッジを通して濾過して、暗色固体および溶離しない物質を除去した。濾液を濃縮し、残留物をジクロロメタン/酢酸エチル/ヘキサン 1:1:18 (100 mL) 中で摩擦した。薄灰色固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を得た (3.78 g、59.5%)。

40

50

【0321】

実施例3K

N-[3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例3J(3.78g、8.68mmol)およびモレキュラーシーブス(4.0g、8.68mmol)を窒素下ジクロロメタン(40mL)中で合わせて黄色懸濁液を得た。混合物を0℃に冷却し、エチレンジアミン(0.638mL、9.55mmol)を滴下添加した。溶液を0℃で30分間攪拌し、N-ブロモスクシンイミド(1.622g、9.11mmol)を一度に加え、反応混合物を周囲温度に徐々に加温しながら16時間攪拌した。懸濁液を再度0℃に冷却し、さらにモレキュラーシーブス(4.0g、8.68mmol)およびエチレンジアミン(0.638mL、9.55mmol)を加えた。溶液を0℃で30分間攪拌して直ぐに、N-ブロモスクシンイミド(NBS、1.622g、9.11mmol)を一度に加え、得られた混合物を室温に徐々に加温しながら8時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、さらに0.25mol当量のエチレンジアミンを加え、続いて30分間攪拌し、次いで0.25mol当量のN-ブロモスクシンイミドを引き続き加えた。この混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、珪藻土を通して濾過した。濾液を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮して、泡状茶褐色残留物を得た。残留物をメタノール/ジクロロメタン勾配(2%から10%)で溶離するシリカゲルを用いて精製して、茶褐色固体を表題化合物として得た(4.3g、99%)。

【0322】

実施例3L

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例3K(0.80g、1.682mmol)、ヨードベンゼンジアセテート(0.596g、1.850mmol)、炭酸カリウム(0.465g、3.36mmol)およびジメチルスルホキシド(10mL)を合わせた。混合物を窒素で5分間パージし、室温で3時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、粗製の固体を得た。残留物を酢酸エチル/ヘキサンで摩砕して、表題化合物として黄褐色固体を得た(0.72g、91%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.13(s, 3H) 3.66(s, 3H) 4.87(s, 2H) 6.81(d, J=8.82Hz, 2H) 7.19(m, 3H) 7.30(m, 2H) 7.46(m, 3H) 7.52(d, J=8.46Hz, 1H) 7.76(d, J=1.84Hz, 1H) 7.84(dd, J=7.72, 1.84Hz, 2H) 12.38(s, 1H); MS(DCI+) m/z 474(M+H)⁺。

【0323】

実施例3M

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例3L(720mg、1.520mmol)をジオキサン中4M塩化水素(10mL、40.0mmol)と合わせた。混合物を室温で終夜攪拌した。揮発物を真空で除去し、残留物をメタノールと混合し、2回濃縮した。残留物をジクロロメタンで摩砕して、表題化合物の塩酸塩を黄褐色固体として得た(0.565g、95%)。MS(DCI+) m/z 354(M+H)⁺。

【0324】

実施例3N

N-[(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 3 M (1.03 g、2.64 mmol) および炭酸カリウム (0.767 g、5.55 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中で合わせた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで実施例 3 B (0.679 g、2.64 mmol) を加え、室温で終夜攪拌を続けた。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノール/ジクロロメタン (2% メタノール) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を固体として得た (1.15 g、81%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 3H) 5.17 (s, 2H) 7.27 (m, 3H) 7.48 (m, 4H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.85 (m, 3H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 529、531 (M+H)⁺。

10

【0325】

実施例 3 O

N- {[2-(1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

5 mL マイクロ波管中で、テトラヒドロフラン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) 中、実施例 3 N (106 mg、0.2 mmol)、tert-ブチル 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート (138 mg、0.400 mmol)、1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (13.03 mg、0.020 mmol) およびリン酸カリウム (170 mg、0.800 mmol) を合わせた。混合物を窒素で 5 分間パージし、100℃で 3 時間マイクロ波処理 (Personal Chemistry (Biota), Emrys Creator、最大 300 W) した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を 3-メルカプトプロピル官能基化シリカゲルで処理し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノール/ジクロロメタン (2% から 6% メタノール) で溶離するシリカゲルを用いて精製して、固体を得た。固体を酢酸エチルで摩砕して、表題化合物を黄色固体として得た (10 mg、8%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (s, 3H) 5.23 (s, 2H) 7.25 (s, br, 2H) 7.38 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.46 (m, 3H) 7.66 (m, 4H) 7.87 (m, 3H) 8.06 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 12.39 (s, 1H) 12.64 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 567 (M+H)⁺。

20

30

【0326】

[実施例 4]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

2 mL マイクロ波管中に、N, N-ジメチルアセトアミド (0.4 mL) 中の実施例 1 O (61.7 mg、0.15 mmol)、1-ヨード-3-メチルブタン (0.022 mL、0.165 mmol) および炭酸カリウム (22.80 mg、0.165 mmol) を加えて、茶褐色溶液を得た。反応混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン (20 mL で 3 回) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物をジクロロメタン中 2% メタノールで溶離する Isco 12 g シリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物をピンクがかった粉体として得た (42 mg、56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.44-0.61 (m, 1H) 0.83 (dd, J=6.62, 3.31 Hz, 7H) 0.95-1.03 (m, 2H) 1.20-1.48 (m, 2H) 1.55-1.70 (m, 1H) 2.32-2.46 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.57-3.83 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.29-7.

40

50

3.9 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.01 (dd, $J = 9.19$, 5.52 Hz, 2H) 12.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 480 (M-H)⁻.

【0327】

[実施例5]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンサルホンアミド

実施例5A

メチル4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタノエート (ACDv12)

20 mL マイクロ波管中で、窒素下ジメチルスルホキシド (30 mL) 中、実施例10 (3 g、7.29 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.203 g、8.01 mmol) および炭酸カリウム (1.11 g、8.01 mmol) を合わせて、黄色溶液を得た。反応混合物を10分間攪拌し、エチル4-ブロモブチレート (1.1 mL、7.65 mmol) を滴下添加した。密封管中の反応混合物を周囲温度で72時間攪拌した。LCMSは反応が完結していることを示した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチル (3回) で抽出した。合わせた有機洗液を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカ上に吸着させ、ジクロロメタンからジクロロメタン中4.5%メタノールで溶離するIsco 80 g シリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、所望の物質を薄黄褐色泡状物として得た。物質を14:1ヘキサン/酢酸エチル中で摩砕して、表題化合物を黄褐色粉体として得た (3.6 g、94%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52 (m, 1H) 0.87 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.69 (m, 2H) 2.40 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.71 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H)。

【0328】

実施例5B

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンサルホンアミド

実施例5A (1.50 g、2.85 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解して黄色溶液を得、これを窒素下10℃に冷却した。LiAlH₄ (4.00 mL、4.00 mmol、テトラヒドロフラン) を素早く加えると発泡し、高粘度の沈殿物がゆっくり生成した。混合物を25℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が50%完結していることを示した。反応混合物を注意深く35℃で2時間加熱した。LCMSは反応が完結していることを示した。混合物を冷却し、水152 μL、15% NaOH 152 μL および水460 μL を滴下添加することによりクエンチした。混合物を15分間攪拌し、次いで混合物を珪藻土のプラグを通して濾過した。珪藻土パッドをテトラヒドロフランで繰り返し濯いだ。テトラヒドロフラン濾液を濃縮して、クリーム色泡状物を得、これを10:1ヘキサン/酢酸エチル中で摩砕して、表題化合物を薄ピンク色粉体として得、これを集め、乾燥した (1.33 g、94%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.62 (m, 1H) 0.78-0.90 (m, 1H) 0.94-1.05 (m, 2H) 1.38-1.54 (m, 4H) 2.33-2.43 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.34-3.40 (m, 2H) 3.60-3.75 (m, 2H) 4.37 (t, $J = 4.96$ Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.29-7.38 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 7.98-8.06 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺, (ESI-) m/z

$z = 482 (M-H)^{-}$ 。

【0329】

[実施例6]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

実施例6A

4-(メチルスルホニル)ブタン-1-オール

4-(メチルチオ)ブタン-1-オール(721mg、6.0mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、氷浴中0℃に冷却した。水(15mL)に溶解した2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄(4057mg、6.60mmol)を10分間かけて滴下添加した。添加完結時、反応混合物を氷浴から除去し、室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。水層を濃縮乾固し、残留物をジクロロメタンで希釈し、30分攪拌し、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物を透明油状物として得た(825mg、90%)。

【0330】

実施例6B

4-(メチルスルホニル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート

実施例6A(820mg、5.39mmol)およびトリエチルアミン(2.253mL、16.16mmol)をジクロロメタン(50mL)中で合わせた。反応混合物を氷浴中0℃に冷却し、p-トルエンスルホニルクロリド(1232mg、6.46mmol)を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温に加温し、64時間攪拌した。混合物をジクロロメタンと1M HCl水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン(20%から50%)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を透明油状物として得た(845mg、51%)。MS(ESI+)m/z 323.9(M+N H₄)⁺。

【0331】

実施例6C

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

20mLマイクロ波管中で、実施例10(411mg、1.0mmol)、実施例6B(337mg、1.100mmol)、炭酸カリウム(166mg、1.200mmol)およびジメチルスルホキシド(6.0mL)を合わせた。混合物を油浴中50℃で24時間加熱した。さらに実施例6B(0.122g、0.4mmol)およびさらに炭酸カリウム(55mg、0.4mmol)を加え、得られた混合物を50℃でさらに16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を20%から50%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルを用いて精製して、表題化合物を白色固体として得た(237mg、42%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δppm 0.55(m, 1H) 0.86(m, 1H) 1.01(m, 2H) 1.57(m, 2H) 1.75(m, 2H) 2.39(m, 1H) 2.91(s, 3H) 3.09(m, 2H) 3.16(s, 3H) 3.71(m, 2H) 7.08(s, 1H) 7.19(s, 1H) 7.35(m, 3H) 7.87(s, 1H) 8.00(m, 2H) 12.42(s, 1H); MS(ESI+)m/z 546(M+H)⁺。

【0332】

[実施例7]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(3-ヒドロキシ-1, 2-

オキサゾール-5-イル) プロピル] メタンスルホンアミド

実施例 7 A

メチル 3- (ベンジルオキシ) イソオキサゾール-5-カルボキシレート

メチル 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシレート (5.18 g、36.2 mmol) をアセトン (90 mL) に溶解し、還流状態で 1 時間、炭酸カリウム (10.21 g、73.8 mmol) で処理した。この時点で、ベンジルブロミド (6.5 mL、54.3 mmol) を加え、混合物をさらに 3 時間加熱還流した。反応混合物を油浴から除去し、室温で 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をヘキサン/酢酸エチル (3:1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た (5.0 g、59%)。

10

【0333】

実施例 7 B

[3- (ベンジルオキシ) -1, 2-オキサゾール-5-イル] メタノール

実施例 7 A (0.52 g、2.23 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、固体の水素化ホウ素ナトリウム (0.110 g、2.90 mmol) で処理した。溶液は発泡し始め、これは約 10 分経って収まった。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いでメタノール (50 mL) および 1 N HCl 水溶液 (100 mL) を混合物に加え、続いてこれを室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水層をジクロロメタン (100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機洗液を無水 Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を透明油状物として得た (0.4 g、87%)。

20

【0334】

実施例 7 C

3- (ベンジルオキシ) -1, 2-オキサゾール-5-カルバルデヒド

実施例 7 B (0.45 g、2.19 mmol) をジクロロメタンに溶解し、固体のピリジニウムジクロメート (PDC、1.24 g、3.3 mmol) で処理した。得られたスラリー液を室温で 16 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (75 mL で 3 回) で溶離する珪藻土を通して濾過した。有機層を 1 N HCl 水溶液 (50 mL で 2 回) および 10% NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、茶褐色油状物を得た。油状物をヘキサン/酢酸エチル (95/5 から 70/30) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄褐色固体として得た (0.3 g、67%)。

30

【0335】

実施例 7 D

エチル (2E) -3- [3- (ベンジルオキシ) -1, 2-オキサゾール-5-イル] アクリレート

水素化ナトリウム (46 mg、1.83 mmol、95%) をテトラヒドロフラン (5 mL) に加え、得られたスラリー液を、テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解したトリエチルホスホアセテート (0.321 mL、1.602 mmol) を用いて、発泡を最小化するように滴下処理した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この時点で、テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した実施例 7 C (0.31 g、1.526 mmol) を滴下添加し、得られた溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) で処理し、層を分離し、有機部分を真空中で濃縮して、油状残留物を得た。残留物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、水および 10% NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ (固体) で脱水した。溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、透明油状物を得、これは放置すると固化して、表題化合物を白色蠟状固体として得た (0.38 g、91%)。

40

【0336】

実施例 7 E

3- [3- (ベンジルオキシ) -1, 2-オキサゾール-5-イル] プロパン-1-オール

50

ルおよび (2E) - 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オール

水素化ホウ素リチウム (15 mg、0.626 mmol) を、窒素雰囲気下実施例 7 D (114 mg、0.42 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらに水素化ホウ素リチウム (9.5 mg、0.396 mmol) を加え、反応混合物を室温でさらに 18 時間攪拌した。反応混合物を、10% HCl 水溶液を加えることによりクエンチし、酢酸エチル (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を 70 : 30 混合物として透明油状物として得た (0.1032 g)。

【0337】

実施例 7 F

3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネート 実施例 7 E にて調製したアルコール (固体) (約 70 : 30 混合物、0.10 g、0.446 mmol) をピリジン (2 mL) に溶解し、氷浴中に置いた。p - トルエンスルホニルクロリド (88 mg、0.464) を 3.5 分かけて少しずつ加えた。得られた薄黄色溶液を氷浴中 24 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (20 mL) とジクロロメタン (30 mL) との間で分配した。水層をジクロロメタンでさらに 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を 10% HCl 水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して、透明油状物を得た。油状物をヘキサン : 酢酸エチル (98 : 2 から 90 : 10) の勾配を用いるシリカゲル上で精製して、表題化合物を透明油状物として得た (24 mg、23%)。

【0338】

実施例 7 G

N - {3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] プロピル} - N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] メタンスルホンアミド

実施例 1 O (21 mg、0.050 mmol)、実施例 7 F (21.5 mg、0.055 mmol) および炭酸カリウム (16.8 mg、0.122 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) 中で合わせ、50℃で 20 時間加熱した。次いで反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をヘキサン : 酢酸エチル (10 : 1 から 1 : 1) の勾配を用いるシリカゲル上で精製して、表題化合物を白色固体として得た (17.3 mg、52%)。

【0339】

実施例 7 H

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) プロピル] メタンスルホンアミド

実施例 7 G (173 mg、0.028 mmol) をメタノール : テトラヒドロフランの 2 : 1 混合物 (3 mL) に溶解し、硫酸バリウム担持 5% Pd (1105 mg、0.00519 mmol) で処理した。得られたスラリー液を大気圧および室温で 24 時間水素化した。反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。油状物を逆相 HPLC [サンプルは Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (30 mm × 75 mm) での分取 HPLC により精製した。アセトニトリル (A) および水中 0.1% トリフルオロ酢酸 (B) の勾配を、流量 50 mL / 分で使用した (0 - 0.5 分 10% A、0.5 - 7.0 分 直線勾配 10 - 95% A、7.0 - 10.0 分 95% A、10.0 - 12.0 分 直

10

20

30

40

50

線勾配95-10%A)。サンプルをDMSO:CH₃OH(1:1)1.5mLで注入した。以下のモジュール:Waters LC4000分取ポンプ;Waters 996ダイオードアレイ検出器;Waters 717+オートサンプラー;Waters SAT/INモジュール、Alltech Varex III蒸発光散乱検出器;Gilson 506Cインターフェースボックス;およびGilson FC204フラクションコレクター2台からなる特注精製システムを用いた。システムは、フラクションコレクター制御および画分追跡用のAbbott開発によるVisual Basicアプリケーションを用いて自動化されたWaters Millennium 32ソフトウェアを用いて制御した。画分はUVシグナル閾値に基づいて回収し、続いて選択した画分を、流量0.8mL/分での70:30 CH₃OH:10mM NH₄OH(水溶液)を用いるFinnigan LCQでのポジティブAPCIイオン化を用いるフローインジェクション分析質量分析によって分析した。LCQ Navigator 1.2ソフトウェアを動作させるFinnigan LCQおよびAbbott開発によるVisual Basicアプリケーションによって制御される画分注入用のGilson 215リキッドハンドラーを用いて、ループインジェクション質量スペクトルを得た。]により精製して、表題化合物を白色固体として得た(4.9mg、33%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.46-0.60(m, 1H) 0.83-0.92(m, 1H) 0.96-1.04(m, 2H) 1.72-1.80(m, 2H) 2.34-2.43(m, 1H) 2.69(q, J=7.27Hz, 2H) 3.16(s, 3H) 3.63-3.82(m, 2H) 5.73(s, 1H) 7.08(s, 1H) 7.17-7.20(m, 1H) 7.29-7.39(m, 3H) 7.89(s, 1H) 7.99-8.06(m, 2H) 11.02(s, 1H) 12.41(s, 1H); MS(ESI+) m/z 537.1(M+H)⁺、1073.2(2M+H)⁺、(ESI-) m/z 535.2(M-H)⁻、1071.3(2M-H)⁻。

【0340】

[実施例8]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

実施例8A

N-{5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例1L(1.234g、2.5mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.608g、8.75mmol)および炭酸ナトリウム(0.477g、4.50mmol)を、エタノール(30mL)および水(10mL)中で合わせて、白色懸濁液を得た。混合物を2時間加熱還流し、冷却し、濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル(50mLで3回)で抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して、表題化合物を薄黄色泡状物として得た(1.3g、定量的収率)。

【0341】

実施例8B

N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例8A(1.3g、2.56mmol)の無水酢酸(40mL)中混合物を140℃で16時間加熱し、冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサンで、続いて3:2ヘキサン/酢酸エチルで溶離するIsco12gシリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を白色泡状物として得た(1.23g、98%)。

【0342】

実施例 8 C

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

20 mL マイクロ波管に、エタノール (6 mL) 中の実施例 8 B からの生成物 (340 mg、0.693 mmol) およびヒドロキシルアミン (水中 50 重量%、6.0 mL、102 mmol) を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波反応器 (Personal Chemistry (BiotaGe)、Emrys Creator、最大 300 W) 中 140 °C で 30 分間加熱した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得、これを精製せずに使用した (363 mg、定量的収率)。MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺。

【0343】

実施例 8 D

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 8 C (2.62 g、5.0 mmol)、カルボニルジイミダゾール (0.973 g、6.00 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (0.829 mL、5.50 mmol) のジオキサン (20 mL) 中混合物を、1 時間還流し、冷却し、酢酸エチルと 1 M HCl 水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン (1:3) で摩砕して、表題化合物を固体として得た (2.19 g、80%)。

【0344】

実施例 8 E

N-{3-[4-(2-クロロエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 8 D (3.20 g、5.82 mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン (2.413 mL、29.1 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (1.843 mL、12.23 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中混合物を、100 °C で 2 時間加熱した。さらに 1-ブロモ-2-クロロエタン (2.413 mL、29.1 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (1.843 mL、12.23 mmol) を加え、混合物を 100 °C でさらに 1 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物を固体として得、これを精製せずに使用した (3.55 g、定量的収率)。

【0345】

実施例 8 F

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 8 E (3.54 g、5.78 mmol) および 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (14.46 mL、14.46 mmol) のエタノール (50 mL) 中混合物を 2 時間還流し、冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中メタノール (2% から 4%) で溶離するシリカゲル上で精製して、表題化合物を固体として得た (2.13 g、67%)。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.16-0.27 (m, 1H) 0.65-0.82 (m, 2H) 0.85-1.00 (m, 1H) 2.15-2.25 (m, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.66-3.69 (m, 3H) 4.54

(s, 2H) 4.69–4.91 (m, 2H) 6.77–6.82 (m, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.10–7.16 (m, 2H) 7.37–7.45 (m, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.83–7.91 (m, 2H) 11.32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 550.1 (M+H)⁺。

【0346】

実施例 8 G

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 8 F (2.12 g、3.86 mmol) をジクロロメタン (12 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (8 mL) で処理し、2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄すると有機/水溶液界面で固体が生成し、これを集め、乾燥して、表題化合物を得た。濾液層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を最少量の 1:1 酢酸エチル/ヘキサンで摩砕して、さらに表題化合物を得、これを濾取し、乾燥し、先に単離した固体と合わせた (1.04 g、収率 62.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.68 (m, 2H) 0.99 (m, 2H) 2.30 (m, 1H) 3.05 (s, 3H) 3.44 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.58 Hz, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.20 (t, J=3.13 Hz, 1H) 7.38 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.95 (m, 2H) 9.29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 430 (M+H)⁺。

【0347】

実施例 8 H

N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 8 G (51.5 mg、0.12 mmol)、tert-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン (0.034 mL、0.132 mmol) および炭酸カリウム (19.90 mg、0.144 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 中混合物を 24 時間攪拌し、次いで水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中 0.5% から 4% メタノールで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡色固体として得た (70 mg、95%)。MS (ESI+) m/z 616 (M+H)⁺。

【0348】

実施例 8 I

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の実施例 8 H (67 mg、0.109 mmol) を、テトラヒドロフラン中 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.326 mL、0.326 mmol) で処理し、2 時間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中 1% から 4% メタノールで溶離するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (38 mg、68.9%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.87 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.44 (m, 4H) 2.39 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.32 (m, 2H) 3.45 (m, 2H) 3.67 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.50 Hz, 2H) 4.37 (t, J=4.96 Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.24 (t, J=3.13 Hz, 1H) 7.38 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.95 (m, 2H) 9.29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 550.1 (M+H)⁺。

1 3 H z, 1 H) 7. 4 2 (m, 2 H) 7. 8 2 (s, 1 H) 8. 0 0 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺。

【0349】

[実施例9]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例9A

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルチオ)エチル]メタンスルホンアミド

10

実施例8G(129mg、0.30mmol)、(2-ブロモエチル)(メチル)スルファン(0.035mL、0.360mmol)、炭酸カリウム(53.9mg、0.390mmol)およびヨウ化ナトリウム(58.5mg、0.390mmol)のジメチルスルホキシド(2mL)中混合物を、50℃で16時間加熱し、次いで水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中1%から4%メタノールで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡色固体として得た(120mg、77%)。MS(ESI+)m/z 504 (M+H)⁺。

【0350】

20

実施例9B

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例9Aからの生成物(88mg、0.175mmol)のメタノール(4mL)中溶液を0℃に冷却し、水(4mL)中の2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄(226mg、0.367mmol)で滴下処理した。反応混合物を周囲温度に加熱し、続いて2時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中1%から4%メタノールで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して固体を得た。固体を最少量の9:1ヘキサン/酢酸エチルで摩砕して、表題化合物を薄黄色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δppm 0.54-0.62(m, 1H) 0.91-0.96(m, 1H) 0.97-1.02(m, 1H) 1.03-1.10(m, 1H) 2.27-2.33(m, 1H) 3.03(s, 3H) 3.23(s, 3H) 3.31-3.37(m, 1H) 3.42-3.49(m, 3H) 3.99(t, J=4.58Hz, 2H) 4.03-4.18(m, 2H) 7.12(s, 1H) 7.23(t, J=3.20Hz, 1H) 7.36-7.45(m, 2H) 7.88(s, 1H) 7.97-8.04(m, 2H); MS(ESI+)m/z 536 (M+H)⁺。

30

【0351】

[実施例10]

40

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

実施例10A

エチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-イソペンチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例1I(3.0g、7.19mmol)に、炭酸カリウム(1.490g、10.78mmol)およびジメチルスルホキシド(20.53mL)中の1-ヨード-3-メチルブタン(1.409mL、10.78mmol)を加えて、黄色懸濁液を得た。混合物を窒素下3時間攪拌し、次いで酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水およびブ

50

ラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮した。粗生成物を 3 : 1 ヘキサン／酢酸エチルで溶離する Isco 80 g シリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た (3.38 g、92%)。

【0352】

実施例 10B

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

テトラヒドロフラン (40.8 mL) 中の実施例 10A (3.38 g、6.93 mmol) を、テトラヒドロフラン中 1.0 M 水素化アルミニウムリチウム (6.93 mL、6.93 mmol) で滴下処理した。2 時間攪拌した後、水 (300 μL)、15% NaOH 水溶液 (300 μL) および水 (900 μL) を滴下添加することにより、反応混合物を注意深くクエンチした。混合物を 10 分間攪拌し、珪藻土のプラグを通して濾過して固体を除去した。珪藻土プラグを酢酸エチルで繰り返し濯いだ。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得た (3.08 g、定量的収率)。

【0353】

実施例 10C

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

ジクロロメタン (57.6 mL) 中の実施例 10B (3.08 g、6.91 mmol) を、ピリジニウムジクロメート (3.90 g、10.37 mmol) で少しずつ処理して、暗赤色懸濁液を得た。混合物を 3 時間攪拌し、珪藻土を通して濾過して固体を除去し、珪藻土パッドをジクロロメタンで繰り返し洗浄した。ジクロロメタン濾液を 1 M HCl 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、茶褐色泡状物を得た。粗製物をヘキサン中 5% から 60% 酢酸エチルで溶離する Isco 40 g シリカカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を粘着性黄色泡状物として得た (2.84 g、93%)。

【0354】

実施例 10D

N-{5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

実施例 10C (2.84 g、6.40 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.33 g、19.21 mmol) および炭酸ナトリウム (1.22 g、11.53 mmol) のエタノール (60 mL) および水 (20 mL) 中混合物を、2.5 時間加熱還流し、冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得た (2.9 g、99%)。

【0355】

実施例 10E

N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

無水酢酸 (40 mL) 中の実施例 10D (1.3 g、2.56 mmol) を 135°C で 16 時間加熱し、冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサンから 3 : 2 ヘキサン／酢酸エチルで溶離する Isco 12 g シリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題生成物を白色泡状物として得た (2.26 g、80%)。

【0356】

実施例 10F

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-[(3-

10

20

30

40

50

メチルブチル) (メチルスルホニル) アミノ] - 1 - ベンゾフラン - 3 - カルボキシイミドアミド

エタノール (6 mL) 中の実施例 10 E (600 mg、1.362 mmol) およびヒドロキシルアミン (水中 50 重量%、6 mL、102 mmol) を、20 mL マイクロ波管中で合わせ、密封し、マイクロ波反応器 (Personal Chemistry (Biota ge)、Emrys Creator、最大 300 W) により 140 °C で 30 分間加熱した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで 2 回洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た (610 mg、95%)。

【0357】

10

実施例 10 G

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

実施例 10 F (355 mg、0.75 mmol)、カルボニルジイミダゾール (146 mg、0.900 mmol) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー 7 - エン (0.124 mL、0.825 mmol) のジオキサン (6 mL) 中混合物を 1 時間還流し、冷却し、酢酸エチルと 1 M HCl 水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサン中 10 - 40 % 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を固体として得た (225 mg、60%)。MS (ESI-) m/z 498 (M-H)⁻。

20

【0358】

実施例 10 H

N - {3 - [4 - (2 - クロロエチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル} - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

実施例 10 G (188 mg、0.376 mmol)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (0.033 mL、0.395 mmol) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー 7 - エン (0.062 mL、0.414 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (6 mL) 中混合物を、密封管中 100 °C で 16 時間加熱し、冷却し、濃縮した。残留物をヘキサンから 3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を固体として得た (64 mg、30%)。MS (ESI+) m/z 579 (M+NH₄)⁺。

30

【0359】

実施例 10 I

N - [5 - シクロプロピル - 3 - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

実施例 10 H (61 mg、0.109 mmol) および 1.0 M 水酸化ナトリウム (0.271 mL、0.271 mmol) のエタノール (2 mL) 中混合物を 1 時間還流し、冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中 1 % から 4 % メタノールで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を固体として得た (26 mg、47%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.83 (m, 6H) 0.88 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.26 (m, 1H) 1.38 (m, 1H) 1.61 (m, 1H) 2.38 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.45 (m, 2H) 3.63 (m, 1H) 3.73 (m, 1H) 3.99 (t, J = 4.65 Hz, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.24 (t, J = 3.20 Hz, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 8.00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺。

40

50

【0360】

[実施例11]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

実施例11A

N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例8B(0.92g、1.88mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸(10mL)で処理した。得られた黄色溶液を氷浴中で3時間攪拌し、その間反応物は赤色に変色した。反応混合物を真空中で濃縮して赤色油状物を得、これを酢酸エチル(100mL)に溶解し、10%NaHCO₃水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を薄黄色固体として得た(0.65g、94%)。MS(ESI-)m/z 369(M-H)⁻。

10

【0361】

実施例11B

N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

20

実施例11A(0.1302g、0.352mmol)および炭酸カリウム(0.058g、0.422mmol)のアセトニトリル(2mL)中混合物を、30分間加熱還流し、次いで(4-ヨードブトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(0.122g、0.387mmol)を加え、得られた混合物を還流状態で0.5時間攪拌した。反応混合物は高粘度になったので、さらにアセトニトリル(2mL)およびジメチルスルホキシド(2mL)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して黄色油状物を得、これを酢酸エチル(100mL)に溶解し、1N H₃PO₄水溶液、10%NaHCO₃水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。20分かけて10/90酢酸エチル/ヘキサンから50/50酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離するシリカゲルカラム(12g)上で精製して、表題化合物を得た(0.135g、69%)。

30

【0362】

実施例11C

6-[(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

20mLマイクロ波管に、実施例11B(0.1346g、0.242mmol)のエタノール(3mL)中溶液を加え、続いてヒドロキシルアミン(水中50重量%、3mL、50.9mmol)を加えた。管を密封し、高粘度スラリー液をマイクロ波反応器(Personal Chemistry(Biotage)、Emrys Creator、最大300W)中140℃で30分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮して濁った溶液を得、これを酢酸エチル(60mL)に溶解し、10%NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を泡状白色固体として得た(0.119g、84%)。

40

【0363】

実施例11D

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

実施例11C(0.1193g、0.202mmol)のテトラヒドロフラン(5mL

50

）中溶液を、テトラヒドロフラン中1 Mテトラブチルアンモニウムフルオリド（0.607 mL、0.607 mmol）で処理し、得られた黄色溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、黄色油状残留物をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、濾過し、30分かけて99.5/0.5ジクロロメタン/メタノールから95/5ジクロロメタン/メタノールの勾配で溶離するシリカゲルカラム（12 g）上で精製して、表題化合物を得た（0.095 g、99%）。

【0364】

実施例11E

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

実施例11D（0.10 g、0.210 mmol）のエタノール（3 mL）およびH₂O（3 mL）中溶液を、アセトアルデヒド（3 mL、53.1 mmol）で処理し、密封したマイクロ波管中室温で73時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、濁ったスラリー液を得、これを酢酸エチル（50 mL）に溶解し、5% HCl水溶液（5 mL）で処理した。混合物を室温で30分間攪拌した。水層を除去し、酢酸エチル層を10% NaCl水溶液10 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム（固体）で脱水し、濾過した。溶媒を真空中で除去して、透明黄色油状物を得た。25分かけて99.5/0.5ジクロロメタン/メタノールから94/6ジクロロメタン/メタノールの勾配で溶離するシリカゲルカラム（4 g）上で精製して、表題化合物を得た（0.021 g、20%）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 0.56（s, 1H）、0.84（m, 2H）、1.07（dd, J=6.3, 4.5 Hz, 2H）、1.37（dd, J=5.1, 2.1 Hz, 3H）、1.32-1.48（m, 2H）、2.37（ddd, J=12.7, 6.9, 5.5 Hz, 4H）、3.13（s, 3H）、3.66（m, 2H）、4.36（t, J=5.1 Hz, 1H）、5.74-5.80（m, 1H）、7.22（s, 1H）、7.30（s, 1H）、7.42（t, J=8.9 Hz, 2H）、7.86（s, 1H）、8.02（dd, J=9.0, 5.4 Hz, 2H）；MS（ESI+）m/z 502（M+H）⁺、（ESI-）m/z 500（M-H）⁻。

【0365】

[実施例12]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例12A

N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルチオ)エチル]メタンスルホンアミド

マイクロ波管に、実施例11A（0.150 g、0.405 mmol）、炭酸カリウム（0.112 g、0.810 mmol）、ヨウ化ナトリウム（0.121 g、0.810 mmol）およびN,N-ジメチルアセトアミド（4 mL）を仕込み、次いで、（2-クロロエチル）（メチル）スルファン（0.062 mL、0.607 mmol）を加えた。管を密封し、油浴中53℃で20時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（35 mL）と水（20 mL）との間で分配した。水相をさらに酢酸エチル（10 mLで3回）で抽出した。合わせた有機洗液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた黄色固体をジエチルエーテル（5 mL）で摩砕し、固体を真空濾過により集めた。固体をさらにジエチルエーテルで洗浄し、次いで真空中で乾燥して、表題化合物を白色固体として得た（0.142 g、79%）。MS（ESI-）m/z 443（M-H）⁻。

【0366】

実施例12B

N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミドおよ

びN-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド
 0-5℃に冷却した実施例12A(0.142g、0.320mmol)のメタノール
 (3mL)中混合物に、2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄(0.216g、0.3
 52mmol)の水(1mL)中溶液をゆっくり滴下添加した。反応混合物を氷浴中10
 分間、次いで室温で22時間攪拌した。反応は分析的LCMSにより完結していないので、さらに2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄(111mg)を少しずつ加え、続いて
 室温で2.5時間攪拌した。次いでさらに2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄(24
 5mg)を少しずつ加え、続いて水(1mL)を加えた。反応混合物を50℃で4時間加
 熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。水相をさら
 に酢酸エチル(1回)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(2回)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物の混合物を得た(0.1436
 g)。スルホンとしてMS(ESI+)m/z 494(M+NH₄)⁺；スルホキシド
 としてMS(ESI+)m/z 461(M+H)⁺。

【0367】

実施例12C

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-{(メチ
 ルスルホニル)[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-
 カルボキシイミドアミドおよび5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N
 '-ヒドロキシ-6-{[2-(メチルスルフィニル)エチル](メチルスルホニル)ア
 ミノ}-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

20mLマイクロ波管に、実施例12B(スルホン/スルホキシド混合物、0.098
 1g)、ヒドロキシルアミン(水中50重量%、2.04mL、24.09mmol)お
 よび無水エタノール(2mL)を仕込んだ。管を密封し、マイクロ波反応器(Personal Chemistry(Biotage)、Emrys Creator、最大3
 00W)中140℃で30分間加熱した。溶液を酢酸エチル(35mL)とブライン(1
 5mL)との間で分配した。有機層をブライン(15mLで2回)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物(スルホン/スルホキシド混合物)
 を蠟状白色固体として得た(0.1086g)。

【0368】

実施例12D

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-
 ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]
]-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例12C(スルホン/スルホキシド混合物、0.105g)のエタノール(2mL)
)および水(2mL)中懸濁液を、アセトアルデヒド(1.92mL、34mmol)で
 処理し、反応混合物を室温で3日間攪拌した。さらにアセトアルデヒド(1mL)を加え
 、室温でさらに3日間攪拌を続けた。反応混合物を酢酸エチル(50mL)と水(50m
 L)との間で分配した。有機層を水(25mLで3回)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水
 し、濾過し、真空で濃縮した。1:10酢酸エチル/ヘキサンから1:2酢酸エチル/ヘ
 キサン、次いで2%メタノールを含む2:1酢酸エチル/ヘキサン、続いて2%メタノ
 ール/ジクロロメタンの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精
 製して、表題化合物を得た(0.0115g)。¹H NMR(500MHz, DMSO
 -d₆) δ ppm 0.58(dd, J=5.80, 2.90Hz, 1H)、0.89(
 dd, J=9.61, 4.27Hz, 1H)、0.98-1.14(m, 2H)、1.3
 8(t, J=5.42Hz, 3H) 2.28-2.35(m, 1H)、3.03(s, 3
 H)、3.23(s, 3H)、3.99-4.20(m, 2H)、5.73-5.81(
 m, 1H)、7.27-7.33(m, 2H)、7.38-7.47(m, 2H)、7.
 92(s, 1H)、8.02(dd, J=8.24, 5.49Hz, 2H)；MS(ESI
 +)m/z 536(M+H)⁺；(ESI-)m/z 534(M-H)⁻。

【0369】

[実施例13]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例12Dにおける粗製物を精製しても、表題化合物を得た(0.0385g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ ppm 0.52-0.58(m, 1H)、0.84-0.92(m, 1H)、0.99-1.09(m, 2H)、1.37(t, J=5.04Hz, 3H) 2.35(d, J=5.34Hz, 1H) 2.52-2.57(m, 3H) 2.75-2.99(m, 2H)、3.20(d, J=4.12Hz, 3H)、4.04-4.11(m, 2H)、5.74-5.79(m, 1H)、7.23-7.25(m, 1H)、7.26-7.32(m, 1H)、7.90(d, J=1.07Hz, 1H)、7.98-8.04(m, 2H); MS(ESI+) m/z 520(M+H)⁺; (ESI-) m/z 518(M-H)⁻。

10

【0370】

[実施例14]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

実施例10F(0.040g、0.084mmol)およびAmberlite(登録商標)IRP-64H-型(0.010g)のエタノール(1mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物を、アセトアルデヒド(1mL、17.7mmol)で処理し、密封したマイクロ波管中室温で6日間攪拌した。混合物を珪藻土のベッドを通して濾過し、これを酢酸エチルでしっかり洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をヘキサンから3:1ヘキサン/酢酸エチルの勾配で溶離するIscoシリカゲルカートリッジ(12g)上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色泡状物として得た(0.020g、47%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.61(m, 1H)、0.78-0.88(7H)、1.00-1.05(m, 2H)、1.22-1.31(m, 1H)、1.38(dd, J=5.04, 2.90Hz, 4H)、1.55-1.66(m, 1H) 2.34-2.44(m, 1H)、3.13(s, 3H)、3.59-3.79(m, 2H)、5.74-5.80(m, 1H)、7.22(s, 1H)、7.30(dd, J=4.20, 2.37Hz, 1H)、7.42(t, J=8.85Hz, 2H)、7.88(s, 1H)、8.00-8.04(m, 2H); MS(ESI+) m/z 500(M+H)⁺。

20

30

【0371】

[実施例15]

3-{[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド

40

実施例15A

3-{[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド

実施例11A(0.150g、0.405mmol)の乾燥ジメチルスルホキシド(1.3mL)中溶液を、窒素雰囲気下炭酸カリウム(0.090g、0.648mmol)で処理し、鮮黄色混合物を室温で30分間攪拌した。次いで3-クロロプロパン-1-スルホンアミド(0.096g、0.607mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.091g、0.607mmol)を加え、得られた混合物を50℃で22時間加熱した。さらに炭酸カリウム(0.090g、0.648mmol)、3-クロロプロパン-1-スルホンアミド(0.096g、0.607mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.091

50

g、0.607 mmol)を加え、50℃で23時間撹拌を続けた。反応はLCMSにより完結していないので、さらに炭酸カリウム(0.090 g、0.648 mmol)、3-クロロプロパン-1-スルホンアミド(0.096 g、0.607 mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.091 g、0.607 mmol)を加え、続いて50℃で22時間撹拌を続けた。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(25 mLで3回)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。3%メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10 g)により精製し、続いてジエチルエーテル(5 mLで3回)で摩砕して、表題化合物を白色固体として得た(0.128 g、64%)。MS (ESI+) m/z 509 (M+NH₄)⁺、(ESI-) m/z 490 (M-H)⁻。

10

【0372】

実施例15B

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-[(メチルスルホニル)(3-スルファモイルプロピル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

5 mLマイクロ波管に、実施例15A(0.125 g、0.254 mmol)、ヒドロキシルアミン(水中50重量%、2 mL、33.9 mmol)および無水エタノール(2 mL)を仕込んだ。管を密封し、マイクロ波反応器(Personal Chemistry (Biotage)、Emrys Creator、最大300 W)中140℃で30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、水(25 mLで3回)およびブライン(25 mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(0.133 g、定量的)。MS (ESI+) m/z 525 (M+H)⁺、(ESI-) m/z 523 (M-H)⁻。

20

【0373】

実施例15C

3-{[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド

5 mLマイクロ波管に、実施例15B(0.133 g、0.254 mmol)、パラホルムアルデヒド(0.024 g、0.761 mmol)、無水エタノール(2.4 mL)および水(0.60 mL)を仕込んだ。管を密封し、マイクロ波反応器中130℃で30分間加熱した。反応はLCMSにより完結していなかったため、さらにパラホルムアルデヒド(0.024 g、0.761 mmol)を加え、続いてマイクロ波反応器(Personal Chemistry (Biotage)、Emrys Creator、最大300 W)中130℃で30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(25 mLで2回)およびブライン(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を1:1容量/容量メタノール/ジメチルスルホキシド(2 mL)に溶解し、95:5水中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルから25:75水中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル、次いで20 mL/分で10分から100%アセトニトリルの30分勾配で溶離するRP-C₁₈ HPLC(Waters Prep LC、Nova-Pak HR C₁₈ 6 μm 40 x 100 mm Prep-Pakカートリッジを有する40 mm Module)により精製した。純粋な画分を酢酸エチル(100 mL)に希釈し、水相を飽和NaHCO₃水溶液を用いてpHを約7に調節した。層を分離し、有機相を水(25 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(0.010 g、7%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55-0.69 (m, 1H)、0.81-0.92 (m, 2H)、0.99-1.08 (m, 1H)、1.81-1.94 (m, 2H) 2.32-2.37 (m, 1H) 2.97-3.11 (m, 2H)、3.16 (s, 3H)、3.72-3.

30

40

50

8.8 (m, 2H)、5.34 (t, $J=2.82\text{ Hz}$, 2H)、6.80 (s, 2H)、7.17 (t, $J=3.05\text{ Hz}$, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.42 (t, $J=8.85\text{ Hz}$, 2H)、7.87 (s, 1H)、8.02 (dd, $J=8.93$, 5.42 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 537 (M+H)⁺、(ESI-) m/z 535 (M-H)⁻。

【0374】

[実施例16]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

10

実施例16A

N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-N-[3-シアノ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

5 mLマイクロ波管に、実施例11A (0.200 g、0.540 mmol)、乾燥ジメチルスルホキシド (1.8 mL)、炭酸カリウム (0.112 g、0.810 mmol) および tert-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン (0.214 g、0.648 mmol) を仕込んだ。管を密封し、油浴中 50℃ で 16.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (25 mL で 3 回) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。100%ジクロロメタンから5%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10 g カラム) により精製して、表題化合物を薄黄色泡状物として得た (0.257 g、85%)。MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺。

20

【0375】

実施例16B

6-[(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

20 mLマイクロ波管に、実施例16A (1.2 g、2.155 mmol)、ヒドロキシルアミン (水中 50 重量%、6.6 mL、108 mmol) および無水エタノール (8 mL) を仕込んだ。管を密封し、マイクロ波反応器 (Personal Chemistry (Biota), Emrys Creator、最大 300 W) 中 140℃ で 30 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタンから3%メタノール/ジクロロメタンの勾配で溶離する Isco シリカゲルカートリッジ (40 g) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、表題化合物を灰白色泡状物として得た (1.06 g、83%)。MS (ESI+) m/z 590 (M+H)⁺、(ESI-) m/z 588 (M-H)⁻。

30

【0376】

実施例16C

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

実施例16B (0.760 g、1.289 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 中溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (3.22 mL、3.22 mmol) を素早く加え、得られた黄色溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層をさらに酢酸エチル (2 回) で洗浄した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して透明油状物を得、これは放置すると結晶化した。1:2 容量/容量ジクロロメタ

40

50

ン／ヘキサンで摩砕して、表題化合物を白色粉体として得た（0.588 g、92 %）。MS（ESI⁺）m/z 476（M+H）⁺、（ESI⁻）m/z 474（M-H）⁻。

【0377】

実施例16D

N-〔5-シクロプロピル-3-（4，5-ジヒドロ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）-2-（4-フルオロフェニル）-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-（4-ヒドロキシブチル）メタンスルホンアミド

5 mL マイクロ波管に、実施例16C（0.20 g、0.421 mmol）、パラホルムアルデヒド（0.051 g、1.682 mmol）、無水エタノール（6.7 mL）および水（1.7 mL）を仕込んだ。管を密封し、マイクロ波反応器（Personal Chemistry（Biotage）、Emrys Creator、最大300 W）中130℃で30分間加熱した。反応はLCMSにより完結していなかったため、さらにパラホルムアルデヒド（0.051 g、1.682 mmol）を加え、混合物をマイクロ波反応器中130℃で30分間加熱した。反応はLCMSによりまだ完結していなかったため、さらにパラホルムアルデヒド（0.051 g、1.682 mmol）を加え、混合物をマイクロ波反応器中130℃で30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンから2.5%メタノール／ジクロロメタンの勾配で溶離するシリカゲルカートリッジ（24 g）上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た（0.70 g、34 %）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm 0.53-0.63（m，1H）、0.80-0.91（m，1H）、0.97-1.08（m，2H）、1.37-1.53（m，4H）2.35-2.44（m，1H）、3.13（s，3H）、3.24-3.47（m，2H）、3.59-3.77（m，2H）、4.37（t，J=5.04 Hz，1H）、5.34（dd，J=3.05，1.98 Hz，2H）、7.17（t，J=3.13 Hz，1H）、7.27（s，1H）、7.37-7.49（m，2H）、7.86（s，1H）、7.96-8.10（m，2H）；MS（ESI⁺）m/z 488（M+H）⁺、（ESI⁻）m/z 486（M-H）⁻。

【0378】

〔実施例17〕

N-〔5-シクロプロピル-2-（4-フルオロフェニル）-3-（1H-イミダゾール-2-イル）ピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン-6-イル〕-N-（3-メチルブチル）メタンスルホンアミド

実施例17A

tert-ブチルピリジン-3-イルカルバメート

ピリジン-3-アミン（2.5 g、26.3 mmol）の無水テトラヒドロフラン（80 mL）中溶液に、定常気流下テトラヒドロフラン中1 M ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（52.6 mL、52.6 mmol）を加えた。混合物を30分間攪拌し、ジ-tert-ブチルジカルボネート（5.92 g、26.3 mmol）の無水テトラヒドロフラン（20 mL）中溶液で滴下処理し、3時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。ジクロロメタン中3%メタノールで溶離するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、琥珀色半固体を得た。物質を酢酸エチルに溶解し、脱色炭で処理し、珪藻土を通して真空濾過した。濾液を回転蒸発により濃縮して、表題化合物を薄金色固体として得た（4.35 g、85 %）。MS（DCI⁺）m/z 195（M+H）⁺。

【0379】

実施例17B

tert-ブチル4-ヨードピリジン-3-イルカルバメート

実施例17A（2.16 g、11.12 mmol）の無水テトラヒドロフラン（50 mL）

L) 中溶液を、 N_2 下 $-78^\circ C$ に冷却し、ペンタン中 $1.7 M$ tert-ブチルリチウム ($16.35 mL$ 、 $27.8 mmol$) で滴下処理した。混合物を $-78^\circ C$ で 15 分間攪拌し、 $-30^\circ C$ に加温し、 2.5 時間攪拌した。暗赤レンガ色溶液を $-78^\circ C$ に再度冷却し、ヨウ素 ($7.06 g$ 、 $27.8 mmol$) の無水テトラヒドロフラン ($18.5 mL$) 中溶液を 20 分かけて滴下添加して、攪拌が困難な高粘度の反応混合物を得た。混合物を $-78^\circ C$ で 15 分間攪拌し、 $-30^\circ C$ に加温し、 40 分間攪拌し、 $0^\circ C$ に加温した。混合物を H_2O ($100 mL$) を加えることによりクエンチし、黄色が一定色になるまで固体の Na_2SO_3 で処理した。混合物を酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濾液を回転蒸発により濃縮した。ジクロロメタン中 $10\% - 20\%$ 酢酸エチルで溶離するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を琥珀色油状物を得、これは放置すると結晶化した ($2.32 g$ 、 65%)。MS (DCI+) m/z $321 (M+H)^+$ 。

10

【0380】

実施例 17C

tert-ブチル 4-シクロプロピルピリジン-3-イルカルバメート

窒素でパージした圧力管に、tert-ブチル 4-ヨードピリジン-3-イルカルバメート ($1.0 g$ 、 $3.12 mmol$)、リン酸カリウム ($2.393 g$ 、 $10.93 mmol$)、トルエン ($16 mL$) および H_2O ($0.800 mL$) を仕込んだ。混合物を窒素で 20 分間スパージングした。次いでシクロプロピルボロン酸 ($0.349 g$ 、 $4.06 mmol$)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート ($0.116 g$ 、 $0.312 mmol$) および酢酸パラジウム (II) ($0.035 g$ 、 $0.156 mmol$) を加え、混合物を窒素で 15 分間スパージングした。管を圧力解放バルブトップで密閉し、混合物を $100^\circ C$ で 20 時間加熱した。TLC (SiO_2 、 50% 酢酸エチル/ CH_2Cl_2) は、出発物が無く、低 Rf 生成物を示した。LCMS は、出発物が無く、大きな生成物ピークを示した、 m/z 235 。反応物を室温に冷却し、残留物を酢酸エチル ($100 mL$) に溶解し、 H_2O ($50 mL$) で洗浄した。水相を酢酸エチル ($50 mL$) で再度抽出し、合わせた有機抽出物をブライン ($25 mL$) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。粗製物を CH_2Cl_2 から $6:4$ 酢酸エチル/ CH_2Cl_2 で溶離する SiO_2 フラッシュクロマトグラフィー ($2.5 cm \times 15 cm$) により精製して、生成物を無色粘稠性油状物として得た ($634 mg$)。

20

30

【0381】

実施例 17D

4-シクロプロピルピリジン-3-アミン

tert-ブチル 4-シクロプロピルピリジン-3-イルカルバメート ($393 mg$ 、 $1.677 mmol$) をジオキサン中 $4 M$ HCl ($30 mL$) に溶解し、室温で 1 時間攪拌すると、反応物は直ちに白色不均一混合物になった。TLC (SiO_2 、 5% メタノール/ CH_2Cl_2) は、 1 時間後反応が完結していることを示した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物をジエチルエーテルで摩砕し、真空濾過して固体を集め、固体を真空オーブン中 $50^\circ C$ で 1 時間乾燥して、生成物をベージュ色固体として得た ($325 mg$)。

40

【0382】

実施例 17E

N-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

4-シクロプロピルピリジン-3-アミン塩酸塩 ($297 mg$ 、 $1.741 mmol$) の無水 CH_2Cl_2 ($8.5 mL$) 中懸濁液を $0^\circ C$ に冷却し、トリエチルアミン ($0.849 mL$ 、 $6.09 mmol$) およびメタンスルホニルクロリド ($0.298 mL$ 、 $3.83 mmol$) で処理した。混合物を $0^\circ C$ で 1 時間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。TLC (SiO_2 、 5% メタノール/ CH_2Cl_2 ; 出発物の参照として遊離塩基である $10036010-0967$ のサンプルを使用した) は、反応が完結していることを示

50

した。混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、黄褐色固体を得た。固体を3%メタノール/ CH_2Cl_2 で溶離する SiO_2 フラッシュクロマトグラフィー (3.8 cm x 10 cm) により精製して、生成物を白色固体として得た (403 mg)。

【0383】

実施例 17 F

N- (4-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド

実施例 17 E (1.85 g、6.37 mmol) のテトラヒドロフラン (32 mL) 中懸濁液を、水酸化ナトリウム溶液 (1.0 N、16 mL、16 mmol) で処理し、次いで室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去し、混合物を水で希釈し、0℃に冷却した。1 N塩酸水溶液を加えることにより溶液を pH 7 に酸性化した。混合物をジクロロメタン (2回) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。これらの手順により、生成物 (1.14 g、84%) を薄ベージュ色固体として得た。

【0384】

実施例 17 G

N- (4-シクロプロピルピリジン-3-イル) -N-イソペンチルメタンスルホンアミド

実施例 17 F (814 mg、3.83 mmol) および炭酸セシウム (1.87 g、5.75 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド中懸濁液を、イソアミルヨード (555 μL 、835 mg、4.22 mmol) で処理し、続いて室温で48時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3回) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。乾燥 (Na_2SO_4) し、真空中で濃縮して琥珀色油状物を得、これをジクロロメタン中15-70%酢酸エチルで溶離する50 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、生成物 (474 mg、44%) を灰白色固体として得た。

【0385】

実施例 17 H

O- (メシチルスルホニル) ヒドロキシルアミン

tert-ブチルメシチルスルホニルオキシカルバメート (1.51 g、5.42 mmol) を冷 (0℃) トリフルオロ酢酸 (10.8 mL) に加え、混合物を0℃で45分間攪拌した。混合物を冷 (0℃) 水で希釈し、白色沈殿物を濾取し、冷 (0℃) 水1000 mLで洗浄した。固体を約5分間吸引乾燥し、次いで冷 (0℃) ジクロロメタンに溶解し、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶液を濾過し、濾液を加熱せずに回転蒸発器で容量を約12 mLにまで濃縮した。次いで溶液を次のステップに直接使用した。

【0386】

実施例 17 I

1-アミノ-4-シクロプロピル-3- (N-イソペンチルメチルスルホンアミド) ピリジニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート

N- (4-シクロプロピルピリジン-3-イル) -N-イソペンチルメタンスルホンアミド (実施例 17 G、474 mg、1.68 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液を、0℃でO- (メシチルスルホニル) ヒドロキシルアミンの溶液 (実施例 17 Hから直接使用した溶液) で処理した。溶液を直ちに室温に加温し、1時間攪拌した。次いで溶液を実施例 17 Kに直接使用した。

【0387】

実施例 17 J

メチル 3- (4-フルオロフェニル) プロピオレート

4-フルオロフェニルアセチレン (2.86 mL、3.00 g、24.97 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液を、-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン中溶液 (2.29 M、12.0 mL、27.5 mmol) で処理し、続いて-78℃で45分間攪拌し

10

20

30

40

50

た。次いで溶液をメチルクロロホルレート（2.12 mL、2.60 g、27.5 mmol）で迅速に処理し、続いて−78℃で30分間攪拌し、室温に18時間加温した。混合物を水で処理し、真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。乾燥（ Na_2SO_4 ）し、真空中で濃縮して黄色固体を得、これをヘキサン中15–50%ジクロロメタンで溶離する340 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、生成物（2.95 g、66%）を灰白色のフワフワした固体として得た。

【0388】

実施例17K

メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-イソペンチルメチルスルホンアミド)-1,3a-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

10

実施例17I（775 mg、1.56 mmol）のジクロロメタン（13 mL）中溶液を、メチル3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート（277 mg、1.56 mmol）で処理し、次いで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（469 μL 、474 mg、3.11 mmol）で滴下処理し、混合物を18時間攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濾過し、濃縮して黄色油状物を得、これを精製せずに使用した。

【0389】

実施例17L

20

メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-イソペンチルメチルスルホンアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例17Kのジメチルスルホキシド中溶液（8 mL）を、炭酸カリウム（237 mg、1.71 mmol）およびヨードベンゼンジアセテート（552 mg、1.71 mmol）で処理し、続いて1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濾過し、真空中で濃縮して、茶褐色油状物を得た。ヘキサン中15–80%酢酸エチルで溶離する100 g シリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を堅い泡状物として得た（166 mg、2ステップで23%）。 ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 8.48（s, 1H）、7.75（m, 2H）、7.67（s, 1H）、7.15（m, 2H）、3.82（s, 3H）、3.68（m, 1H）、3.64（m, 1H）、3.07（s, 3H）、2.29（m, 1H）、1.62（m, 1H）、1.51（m, 1H）、1.23（m, 2H）、1.07（m, 1H）、0.94（m, 6H）、0.82（m, 1H）；MS（ESI+） m/z 474（ $M+H$ ）⁺。

30

【0390】

実施例17M

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-イソペンチルメチルスルホンアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

実施例17L（162 mg、0.34 mmol）およびカリウムトリメチルシラノエート（244 mgの90%、219 mg、1.71 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）中懸濁液を、還流状態で3時間加温した。混合物を真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去し、次いで水で希釈し、0℃に冷却した。1N塩酸水溶液を加えることにより混合物をpH3に調節すると灰白色沈殿物が得られ、これを濾取し、一定重量になるまで乾燥した（152 mg、97%）。 ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 8.56（d, $J=0.5$ Hz, 1H）、7.81（m, 2H）、7.69（s, 1H）、7.17（m, 2H）、3.82（m, 1H）、3.64（dddd, $J=6.1, 10.0, 13.7$ Hz, 1H）、3.09（m, 3H）、2.30（dq, $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H）、1.63（m, 1H）、1.52（m, 2H）、1.24（m, 3H）、1.11（dd, $J=5.2, 9.4$ Hz, 1H）、0.91（m, 6H）、0.84（m, 1H）；MS（ESI+） m/z 460（ $M+H$ ）⁺。

40

50

【0391】

実施例17N

N-(3-ブロモ-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-N-イソペンチルメタンスルホンアミド

実施例17M(19mg、0.041mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(300μL)中溶液を、重炭酸ナトリウム(10.4mg、0.124mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(7.4mg、0.041mmol)で処理し、1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を油状物として得た(19mg、93%)。MS(ESI+) m/z 494, 496 ($M+H$)⁺。

10

【0392】

実施例17O

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール

水素化ナトリウム(油中60%の3.08g、1.85g、77mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(80mL)中懸濁液を、0℃にてイミダゾール(5.00g、73.4mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中溶液で15分かけて滴下処理した。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、0℃に冷却し、2-トリメチルシリルエチオキシメチルクロリド(2-trimethylsilylethoxyethyl chloride)(13.7mL、12.86g、77mmol)で滴下処理した。混合物を周囲温度で18時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによりクエンチした。混合物を水で希釈し、真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色油状物を得た。蒸留(93-94℃/0.2mmHg)して、表題化合物を無色液体として得た(12.97g、89%)。MS(ESI+) m/z 199 ($M+H$)⁺。

20

【0393】

実施例17P

(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)亜鉛(II)クロリド

実施例17O(73mg、0.37mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(1.5mL)中溶液を、-78℃にて N_2 下n-ブチルリチウムのヘキサン中溶液(2.29M、169μL、0.39mmol)で処理し、続いて-78℃で30分間攪拌した。溶液を塩化亜鉛のテトラヒドロフラン中溶液(0.5M、2.20mL、1.10mmol)で滴下処理し、続いて0℃に1時間加温した。

30

【0394】

実施例17Q

N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-N-イソペンチルメタンスルホンアミド

実施例17P(110mg、0.37mmol)の溶液を、実施例17N(52mg、0.11mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(0.5mLで2回)中溶液で処理し、続いてジイソブチルアルミニウム水素化物のテトラヒドロフラン中溶液(1.0M、32μL、0.032mmol)で処理した1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドジクロロメタン錯体(13mg、0.016mmol)の溶液を加えた。反応混合物を密封し、120℃で42時間加温し、冷却し、酢酸エチルと水で分配した。有機層をエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩の溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、3-(メルカプトプロピル)シリカゲルと共に1時間攪拌し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン中10-70%酢酸エチルで溶離する10gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を琥珀色油状物として得た(8.5mg、13%)。¹H

40

50

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J=0.6 Hz, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.28 (d, J=1.3 Hz, 1H)、7.16 (d, J=1.4 Hz, 1H)、7.02 (m, 2H)、6.93 (s, 1H)、4.77 (m, 2H)、3.78 (m, 2H)、3.59 (m, 1H)、3.08 (m, 5H) 2.18 (m, 1H)、1.60 (m, 5H)、1.49 (m, 3H)、1.35 (t, J=6.8 Hz, 1H)、1.22 (m, 2H)、1.07 (q, J=4.9 Hz, 2H)、0.89 (m, 6H)、0.67 (d, J=4.3 Hz, 1H)、0.61 (m, 2H)、-0.18 (m, 9H); MS (ESI+) m/z 612 (M+H)⁺。

【0395】

実施例17R

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

実施例17Q (8.5 mg, 0.014 mmol) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、4N塩酸溶液 (1.5 mL) で処理し、75℃で48時間加温し、次いで90℃で4時間加温した。混合物を冷却し、真空で濃縮し、ベンゼン-エタノール (3回) で共沸して、痕跡量の水を除去した。得られた油状物をジエチルエーテル (2回) から真空で濃縮して、表題化合物を薄茶褐色固体として得た (7.3 mg)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.99 (s, 1H)、7.65 (s, 2H)、7.55 (om, 2H)、7.20 (m, 4H)、3.79 (dd, J=4.6, 11.2 Hz, 2H)、3.18 (s, 3H) 2.38 (m, 1H)、1.69 (dt, J=6.7, 13.3 Hz, 1H)、1.52 (td, J=6.9, 15.6 Hz, 2H)、1.26 (m, 7H)、1.08 (dd, J=4.4, 9.5 Hz, 1H)、0.90 (m, 7H)、0.85 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺。

【0396】

[実施例18]

N-[2-(4-アニリノフェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

実施例18A

2-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシアニリン

CH₂Cl₂ (15 容量) に溶解した4-クロロ-3-メトキシアニリン (1.0 当量) の溶液を、5℃にてN-ブロモスクシンイミド (1.03 当量) で少しずつ処理し、20℃に加温し、5分間混合した。5% Na₂SO₃ 水溶液 (10 容量) を加え、混合物を10分間攪拌した。層を分離し、有機層を水および飽和ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。得られた固体を最少量のヘプタンで摩砕し、固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥した (収率80%)。

【0397】

実施例18B

4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メトキシアニリン

実施例18A (1.0 当量)、シクロプロピルボロン酸 (1.1 当量)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.05 当量)、酢酸パラジウム (0.025 当量) およびK₃PO₄ (2 当量) の20:1 容量比のトルエンおよび水中混合物を、窒素で15分間スパーキングした。次いで反応混合物を100℃に12時間加熱し、冷却し、水で希釈し、1時間攪拌し、珪藻土パッドを通して濾過し、パッドをトルエンで濯いだ。濾液を混合し、層を分離した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して油状物を得、これをさらには精製せずに使用した。

【0398】

実施例18C

N-(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メトキシフェニル)-N-(メチルスルホ

ニル) メタンスルホンアミド

実施例 18 B (1.0 当量) およびトリエチルアミン (2.3 当量) のテトラヒドロフラン (実施例 18 B からの生成物に基づいた最終濃度 0.5 M) 中混合物を、5℃に冷却し、温度を 20℃未満に維持しながらメタンスルホンクロリド (2.3 当量) で滴下処理した。添加完了後、反応混合物を周囲温度に 20 分間加温し、水と塩化メチレンで分配した。有機層を 5% NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。得られた固体を酢酸イソプロピル/ヘプタン (2:1) で摩砕し、固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥した (収率 80%)。

【0399】

実施例 18 D

N-(4-((4-(ベンジルオキシ)フェニル)エチニル)-2-シクロプロピル-5-メトキシフェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

乾燥プロピオニトリル (2.5 L) の脱気溶液に、3ツ口丸底フラスコ中室温で実施例 18 C (250 g、0.71 mol、1 当量)、無水炭酸カリウム (194 g、1.4 mol、2 当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (47 g、0.098 mol、0.14 当量) およびビス (アセトニトリル) パラジウムジクロリド (9.2 g、0.035 mol、0.05 当量) を逐次加え、反応混合物を 93℃で 10 分間加熱した。上記混合物に、1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼン (Khabnadideh S. ら、Bioorg. Med. Chem. 2005 年; 13 巻: 2637-2649 頁; 175 g、0.84 mol、1.19 当量) の乾燥プロピオニトリル (2 L) 中脱気溶液を 1 時間かけて一滴ずつ加えた (脱気はセパレート反応フラスコ中 30 分間行った)。反応混合物をこの温度 (93℃) で 1 時間撹拌した。反応は TLC により監視し、これは 2 つのスポット (モノーメシルおよびジメシル化合物) を示した。反応混合物を水 (2.5 L) でクエンチし、酢酸エチル (5 L) で抽出した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル (1.5 L で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 L) およびブライン (1.5 L で 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濾過し、減圧下に濃縮して、モノーメシルおよびジメシル化合物の粗製混合物を得た。

【0400】

上記粗製混合物のジメトキシエタン中冷却 (0℃) 溶液 (2.5 L) に、トリエチルアミン (85 g、0.84 mol、1.19 当量) を加え、続いてメタンスルホンクロリド (125 mL) を 10 分間かけて滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、水 (2 L) でクエンチし、酢酸エチル (5 L) で抽出した。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル (1.5 L で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 L) およびブライン (1.5 L で 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濾過し、真空下で濃縮した。粗製の混合物をイソプロピルアルコール (2.5 L) 中で撹拌し、85℃で 1 時間加熱し、次いで冷却し、得られた固体を濾取し、アセトニトリル (2 L) で洗浄し、乾燥して、表題化合物 (230 g、収率 40%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44-7.30 (m, 7H)、7.07-7.02 (m, 4H)、5.13 (s, 2H)、3.87 (s, 3H)、3.59 (s, 6H) 2.03-2.01 (m, 1H)、1.01-0.97 (m, 2H)、0.75-0.74 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 446.60 (M+H)⁺ (開裂したモノーメシルとして)。

【0401】

実施例 18 E

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-ヨードベンゾフラン-6-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

実施例 18 D (230 g、0.44 mol、1 当量) の乾燥ジクロロメタン (2.5 L) 中溶液に、ヨウ素 (221 g、0.87 mol、2 当量) を一度に加えた。得られた混合物を室温で 4 時間撹拌し、さらにジクロロメタン (2 L) で希釈し、飽和重硫酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム (2 L) で洗浄した。有機層を分離し、水層をさらにジクロロメタン (500 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム (2 L)、ブライン (500 mL で 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濾過し、濃縮した。このように得られた粗製の混合物をアセトニトリル (500 mL) に溶解し、2 時間撹拌した。得られた固体を濾取し、アセトニトリル中 5 % 水 (2 L) で洗浄し、真空下で乾燥して、薄茶褐色固体を得た。固体を溶離液としてジクロロメタンを用いてさらにカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60-120 メッシュ) により精製して、着色不純物を除去し、表題化合物 (193 g、収率 69 %) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (dd, J=6.92, 1.96 Hz, 2 H)、7.49-7.39 (m, 6 H)、7.12 (dd, J=7.0, 1.96 Hz, 2 H)、7.02 (s, 1 H)、5.16 (s, 2 H)、3.55 (s, 6 H) 2.35-2.31 (m, 1 H)、1.14-1.10 (m, 2 H)、0.96-0.94 (m, 2 H); LCMS (APCI+) m/z 558.30 (M+H)⁺ (開裂したモノメシルとして)。

10

【0402】

実施例 18 F

メチル 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -5-シクロプロピル-6- (N- (メチルスルホン) メチルスルホンアミド) ベンゾフラン-3-カルボキシレート

50 mL Parr Stirrer 反応器中、メタノール (17.5 mL) およびアセトニトリル (17.5 mL) 中で実施例 18 E (3.5 g、5.5 mmol)、1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (0.094 g、0.22 mmol、4 mol %)、酢酸パラジウム (0.025 g、0.11 mmol、2 mol %) およびトリエチルアミン (1.53 mL、11 mmol) を合わせた。混合物を窒素で脱気し、密封し、窒素で再度パージし、続いて一酸化炭素でパージし、一酸化炭素で 60 psi に加圧した。混合物を 80 °C に 16 時間加熱し、冷却し、ジクロロメタンで希釈して溶解させた。混合物を珪藻土を通して濾過して、固体を除去した。濾液を水および飽和ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た (収率 94 %)。

20

【0403】

実施例 18 G

メチル 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -5-シクロプロピル-6- (メチルスルホンアミド) ベンゾフラン-3-カルボキシレート

30

3 容量のテトラヒドロフラン中の実施例 18 F (1 当量) に、2 mol 当量のテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1 M) を加えた。混合物を 60 °C で 7 時間加熱し、冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物を最少量のメタノール中で摩砕し、得られた固体を濾取し、冷メタノールで濯ぎ、乾燥して、表題化合物を薄黄色固体として得た (93 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.64-0.71 (m, 2 H) 0.98-1.06 (m, 2 H) 2.30-2.36 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.31-7.38 (m, 1 H) 7.42 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=9.54 Hz, 3 H) 7.61 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 9.30 (s, 1 H); MS (ESI-) m/z 490 (M-H)⁻。

40

【0404】

実施例 18 H

メチル 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -5-シクロプロピル-6- (N- (4-メトキシベンジル) メチルスルホンアミド) ベンゾフラン-3-カルボキシレート

実施例 18 G (4.0 g、8.14 mmol)、4-メトキシベンジルブロミド 2.1 g、11 mmol および炭酸カリウム (1.35 g、9.76 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中混合物を、N₂ 下 50 °C で 2 時間加熱し、冷却し、

50

濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水、飽和ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮した。固体をヘキサン中で摩砕し、固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を白色固体として得た (4.49 g、収率90%)。MS (ESI+) m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0405】

実施例18I

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例18H (4.34 g、7.09 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を、窒素下5℃で1M水素化アルミニウムリチウムの溶液 (7.1 mL、7.1 mmol) で滴下処理した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、水 (0.29 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.29 mL) および水 (0.875 mL) で順次滴下処理した。得られたスラリー液を20分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、珪藻土を通して濾過した。珪藻土を酢酸エチルで濯ぎ、合わせた濾液を濃縮して油状物を得た。油状物をジクロロメタンおよびヘキサンで希釈し、再度一回濃縮し、表題化合物を黄色泡状物として得た (4.08 g、99%)。MS (ESI+) m/z 601 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

【0406】

実施例18J

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-ホルミルベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例1Lに記載した手順に従って、無水ジクロロメタン (70 mL) 中実施例18I (4.04 g、6.92 mmol) をピリジニウムジクロメート (3.91 g、10.38 mmol) で処理した。ヘキサン中0から30%酢酸エチルで溶離する120 g シリカカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を固体として得た (2.6 g、65%)。MS (ESI+) m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0407】

実施例18K

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例1Mに記載した通りに、実施例18J (2.27 g、3.90 mmol) をエチレンジアミンおよびN-ブロモスクシンイミドで処理して表題化合物を得、これを精製せずに使用した (2.35 g、97%)。MS (APCI+) m/z 622 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0408】

実施例18L

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例1Nに記載した通りに、実施例18K (2.35 g、3.70 mmol) をジメチルスルホキシド (18 mL) 中の炭酸カリウム (1.0 g、7.4 mmol) およびヨードベンゼンジアセテート (1.3 g、4.07 mmol) で処理した。ヘキサン中0から60%酢酸エチルで溶離するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を灰白色固体として得た (0.91 g、40%)。MS (ESI+) m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0409】

実施例18M

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

実施例 1 O に記載した通りに、実施例 1 8 L ((0 . 5 6 g 、 0 . 9 0 4 m m o l)) をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理して、表題化合物を固体として得た (0 . 4 4 5 g 、 9 9 %) 。 M S (E S I +) m / z 5 0 0 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 0 】

実施例 1 8 N

N - (2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンゾフラン - 6 - イル) - N - イソペンチルメタンスルホンアミド

実施例 1 8 M (0 . 2 5 g 、 0 . 5 0 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 0 9 7 g 、 0 . 7 0 m m o l) のジメチルスルホキシド (5 . 0 0 m L) 中混合物に、1 - ヨード - 3 - メチルブタン (0 . 0 8 2 m L 、 0 . 6 2 6 m m o l) を滴下添加した。混合物を 2 4 時間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで 2 回逆抽出した。有機物を合わせ、ブライン 2 0 m L で 3 回洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、濃縮して、表題化合物を得、これを精製せずに使用した。M S (A P C I +) m / z 5 7 0 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 1 】

実施例 1 8 O

N - (5 - シクロプロピル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンゾフラン - 6 - イル) - N - イソペンチルメタンスルホンアミド

実施例 1 8 N (2 8 5 m g 、 0 . 5 m m o l) および炭素担持水酸化パラジウム (5 4 . 0 m g 、 0 . 3 8 5 m m o l) を、圧力ボトル中 N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中で合わせ、水素 3 0 p s i 下 6 時間攪拌した。混合物をナイロンメンブレンを通して濾過し、濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで繰り返し洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、濃縮して、黄褐色固体を得た。ジクロロメタン中 1 - 5 % メタノールで溶離するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (0 . 1 6 g 、 6 7 %) 。 M S (E S I +) m / z 4 8 0 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 2 】

実施例 1 8 P

4 - (5 - シクロプロピル - 3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - (N - イソペンチルメチルスルホンアミド) ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート

実施例 1 8 O (0 . 1 4 6 g 、 0 . 3 0 4 m m o l) 、 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホニルフルオリド (1 0 1 m g 、 0 . 3 3 5 m m o l) および炭酸カリウム (5 4 . 7 m g 、 0 . 3 9 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 中混合物を、1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で分配した。有機層をブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固体をヘキサンで摩砕し、固体を濾取した (0 . 2 2 9 g 、 9 9 %) 。 M S (E S I +) m / z 7 6 2 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 3 】

実施例 1 8 Q

N - [2 - (4 - アニリノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

2 m L マイクロ波管中、トルエン (1 m L) 中で実施例 1 8 P (1 0 0 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l) 、 アニリン (0 . 0 1 4 m L 、 0 . 1 5 8 m m o l) 、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル (3 . 8 0 m g 、 6 . 5 6 μ m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (1 . 4 7 4 m g 、 6 . 5 6 μ m o l) および炭酸セシウム (6 4 . 2 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l) を合わせた。管を密封し、混合物を窒素で 5 分間スパージングし、マイクロ波 (P e r s o n a l C h e m i s t r y , E m

10

20

30

40

50

rys Creator、300W)により120℃で1時間加熱し、冷却し、酢酸エチルと水中に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中1-3%メタノールで溶離するシリカ上で精製して、表題化合物を灰白色固体として得た(0.038g、52%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.56(m, 1H) 0.77-0.88(m, 7H) 0.94-1.00(m, 2H) 1.22-1.32(m, 1H) 1.34-1.42(m, 1H) 1.57-1.67(m, 1H) 2.35-2.41(m, 1H) 3.13(s, 3H) 3.59-3.69(m, 1H) 3.69-3.78(m, 1H) 6.92(t, J=7.32Hz, 1H) 6.98(s, 1H) 7.09(d, J=8.89Hz, 2H) 7.13-7.19(m, 3H) 7.26-7.34(m, 3H) 7.74-7.81(m, 3H) 8.56(s, 1H) 12.33(s, 1H); MS(ESI+) m/z 555(M+H)⁺。

10

【0414】

[実施例19]

3-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド

実施例19A

2-(4-ブロモピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン

250mL丸底フラスコ中、窒素下0℃で無水テトラヒドロフラン(40.0mL)中のメチル4-メトキシベンゾエート(Aldrich、3.32g、20.00mmol)および4-ブロモ-2-メチルピリジン(Frontier、1.72g、10.00mmol)を加えて、黄色溶液を得た。リチウムヘキサメチルジシラジド(テトラヒドロフラン中1M、20mL、20mmol)を滴下添加漏斗により15分かけて滴下添加して、透明なオレンジ色溶液を得、これを周囲温度で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して、赤みがあった油状物を得た。ヘキサン中10-60%酢酸エチルで溶離するシリカ80gカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た(2.68g、88%)。MS(APCI+) m/z 306/308(M+H)⁺。

20

30

【0415】

実施例19B

2-(4-ブロモピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンオキシム

実施例19A(13.41g、43.8mmol)のメタノール(231mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(15.22g、219mmol)を加えて高粘度のスラリー液を得た。混合物を水酸化ナトリウム(8.76g、219mmol)の水(58mL)中溶液で処理し、2時間加熱還流し、冷却し、濃縮して糊状物を得た。糊状物を水100-150mLで処理し、15分間攪拌して固体を得、これを濾取し、水で洗浄し、一定重量になるまで乾燥して、表題化合物を粉体として得た(11.86g、84%)。MS(ESI+) m/z 321/323(M+H)⁺。

40

【0416】

実施例19C

5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

実施例19B(11.86g、36.9mmol)のジメトキシエタン(50mL)0℃中スラリー液を、窒素下で無水トリフルオロ酢酸(5.16mL、36.9mmol)で10分かけて滴下処理して溶液を得、これを周囲温度で30分間攪拌し、0℃に冷却し、トリエチルアミン(10.3mL、73.9mmol)のジメトキシエタン(10mL)中溶液で30分かけて滴下処理した。反応混合物を周囲温度で6時間攪拌し、塩化第1鉄(0.049g、0.384mmol)で処理し、70℃で16時間加熱し、冷却して

50

、暗色スラリー液を得た。固体を濾取し、最少量の冷ジメトキシエタンで濯いで着色を除去した。固体を水（100 mL）中に懸濁し、20分間攪拌し、固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥して、表題化合物を得た（5.76 g、51.5%）。MS（ESI+） m/z 303/305（M+H）⁺。

【0417】

実施例19D

5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルバルデヒド

オーバーヘッドメカニカル攪拌機を装備した500 mL丸底3ツ口フラスコに、窒素下0℃でジメトキシエタン（120 mL）中のN,N-ジメチルホルムアミド（13.0 mL、168 mmol）を加えた。溶液をPOCl₃（2.64 mL、28.4 mmol）で素早く処理し、20分間攪拌し、実施例19C（3.91 g、12.9 mmol）で少しずつ処理した。得られた混合物を周囲温度で3時間攪拌し、濃縮してほとんどの溶媒を除去して糊状物を得、これを水中でスラリーにし、1M NaOH水溶液でpH7に注意深く中和した。中和した混合物を30分間攪拌し、固体を濾取し、さらに水で洗浄し、一定重量になるまで乾燥して、表題化合物を得た（4.08 g、96%）。MS（ESI+） m/z 331/333（M+H）⁺。

【0418】

実施例19E

5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルバルデヒドオキシム

エタノール（120 mL）／水（60 mL）中の実施例19D（3.00 g、9.06 mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（0.944 g、13.59 mmol）を2時間還流し、冷却し、濃縮した。残留物を水中で懸濁し、重炭酸ナトリウムで中和した。固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た（3.1 g、99%）。MS（ESI+） m/z 346/348（M+H）⁺。

【0419】

実施例19F

5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

実施例19E（3.09 g、8.93 mmol）の無水酢酸（100 mL、1060 mmol）中混合物を、140℃で24時間加熱し、冷却し、濃縮した。残留物をジエチルエーテルで摩砕して茶褐色固体を得、これを濾取し、乾燥した（2.33 g、80%）。MS（ESI+） m/z 328/330（M+H）⁺。

【0420】

実施例19G

(Z)-5-ブロモ-N'-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド

20 mLマイクロ波管中、ジメチルスルホキシド（10 mL）中で実施例19F（492 mg、1.5 mmol）およびヒドロキシルアミン（0.919 mL、15.00 mmol）を合わせた。容器を密封し、マイクロ波（Personal Chemistry、Emrys Creator、300W）により130℃で3時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水との1:1混合物中に希釈し、5分間攪拌した。層の界面にある固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を得た（0.186 g、34%）。濾液を分液漏斗中に置き、層を分離した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮してさらに固体（350 mg）を得、これは約10%の一級アミドが不純物として含まれていた。表題化合物の合計回収量は0.536 g（98%）であった。MS（ESI+） m/z 361/363（M+H）⁺。

【0421】

実施例19H

10

20

30

40

50

3-(5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

実施例19G(0.74g、2.049mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.365g、2.254mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.340mL、2.254mmol)のジオキサン(10mL)中混合物を1時間還流し、冷却し、1M HCl水溶液で希釈した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥した。固体をジクロロメタン中1%メタノールで2回摩砕して、表題化合物を得た(0.62g、78%)。MS(ESI+) m/z 387/389 (M+H)⁺。

【0422】

10

実施例19I

3-(5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-4-(2-クロロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

実施例19H(0.64g、1.653mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.206mL、2.479mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.374mL、2.479mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(8mL)中混合物を、100℃で20時間加熱し、冷却し、酢酸エチルと1M HCl水溶液で分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中1-2%メタノールで溶離する40gシリカカートリッジ上で精製して、表題化合物を固体として得た(0.139g、19%)。MS(ESI+) m/z 449/451 (M+H)⁺。

20

【0423】

実施例19J

3-(5-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン

エタノール(10mL)中の実施例19I(0.125g、0.278mmol)および1M水酸化ナトリウム(0.695mL、0.695mmol)を1時間還流し、冷却し、水で希釈し、得られた固体を濾取した。ジクロロメタン中2-5%メタノールで溶離する24gシリカカートリッジ上で精製して、表題化合物を白色固体として得た(0.04g、37%)。MS(ESI+) m/z 387/389 (M+H)⁺。

30

【0424】

実施例19K

3-(3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチル安息香酸

5mLマイクロ波管中、ジオキサン(2.5mL)/水(0.5mL)中で4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(35.5mg、0.136mmol)、実施例19J(35mg、0.090mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10.44mg、9.04μmol)および炭酸セシウム(58.9mg、0.181mmol)を合わせた。混合物を窒素で5分間スパージングし、容器を密封し、100℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾紙をさらにジオキサンで濯いだ。濾液を濃縮して固体を得、これをジクロロメタンで摩砕し、濾取し、水2mLで洗浄し、一定重量になるまで乾燥した(0.04g、100%)。MS(APCI+) m/z 443 (M+H)⁺。

40

【0425】

実施例19L

3-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド

50

10 mL 丸底フラスコ中、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中で1-フェニルシクロプロパンアミン、塩酸 (36.8 mg、0.216 mmol)、実施例19K (40 mg、0.090 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (82.4 mg、0.216 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.724 mmol) を合わせた。混合物を4時間攪拌し、水で希釈し、5分間攪拌し、固体を濾取した。次いで固体をジクロロメタン中1-2%メタノールで溶離する12 g シリカカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (31 mg、65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22-1.31 (m, 4H) 2.34 (s, 3H) 3.35-3.39 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.92 (t, J = 4.50 Hz, 2H) 6.94 (t, J = 3.25 Hz, 1H) 7.02 (dd, J = 7.10, 1.90 Hz, 1H) 7.04-7.09 (m, 2H) 7.15 (t, J = 7.16 Hz, 1H) 7.17-7.31 (m, 4H) 7.46 (d, J = 7.81 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 0.87 Hz, 1H) 7.84-7.91 (m, 4H) 8.79 (d, J = 7.26 Hz, 1H) 9.25 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558 (M+H)⁺。

【0426】

実施例20-22の化合物は、実施例3Nに記載した手順と同様の手順に従って、求電子試薬を適切に選択し、実施例3Mから調製できる。

【0427】

[実施例20]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(1-フェニルエチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (d, J = 7.35 Hz, 3H) 3.19 (s, 3H) 5.44-5.63 (m, J = 6.99 Hz, 1H) 6.85 (dd, J = 8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.24-7.35 (m, 7H) 7.41-7.53 (m, 4H) 7.82 (dd, J = 7.54, 2.02 Hz, 2H) 12.39 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 458.1 (M+H)⁺。

【0428】

[実施例21]

N-ベンジル-N-{3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル}メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.15 (s, 3H) 4.96 (s, 2H) 7.26 (m, 8H) 7.46 (m, 3H) 7.53 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 7.80 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 7.85 (m, 2H) 12.37 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 444 (M+H)⁺。

【0429】

[実施例22]

N-{[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (s, 3H) 5.34 (s, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.47 (m, 4H) 7.65 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 7.87 (m, 2H) 7.93 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 596.9 598.9 (M+H)⁺。

【0430】

実施例23-31の化合物は、実施例3Oに記載した手順と同様の手順に従って、鈴木反応により調製できる。

【0431】

[実施例23]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1H-インドール-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.18 (s, 3H) 5.21 (s, 2H) 6.51 (s, 1H) 7.17 (s, br, 1H) 7.31 (s, br, 1H) 7.43 (m, 6H) 7.60 (m, 3H) 7.87 (m, 3H) 8.07 (s, 1H) 11.33 (s, 1H) 12.39 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 566 (M+H) $^+$ 。

10

【0432】

[実施例24]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.76 (s, 3H) 3.19 (s, 3H) 5.25 (s, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.37 (dd, $J=8.46, 1.84$ Hz, 1H) 7.46 (m, 3H) 7.60 (d, $J=8.46$ Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.76 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 7.86 (m, 3H) 8.06 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 12.39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 589 (M+H) $^+$ 。

20

【0433】

[実施例25]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.18 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.21 (s, 2H) 6.52 (d, $J=3.31$ Hz, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.44 (m, 6H) 7.60 (m, 2H) 7.68 (dd, $J=8.64, 1.65$ Hz, 1H) 7.87 (m, 3H) 8.07 (d, $J=1.05$ Hz, 1H) 12.39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 580 (M+H) $^+$ 。

30

【0434】

[実施例26]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.16 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.17 (s, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.33 (dd, $J=8.47, 1.75$ Hz, 2H) 7.47 (m, 4H) 7.59 (d, $J=8.39$ Hz, 1H) 7.84 (m, 4H) 8.24 (s, 1H) 12.40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 531 (M+H) $^+$ 。

40

【0435】

[実施例27]

N-{[2-(2,4-ジ-tert-ブトキシピリミジン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 (s, 9H) 1.60 (s, 9H) 3.17 (s, 3H) 5.23 (s, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.35 (dd, $J=8.39, 1.83$ Hz, 1H) 7.46 (m, 3

50

H) 7.61 (d, J=8.39 Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.86 (m, 3H) 8.96 (s, 1H) 12.38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 673 (M+H)⁺。

【0436】

[実施例28]

N-({2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル}メチル)-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (s, 3H) 4.54 (d, J=5.88 Hz, 2H) 5.23 (s, 2H) 5.30 (t, J=5.88 Hz, 1H) 7.17 (t, J=1.26 Hz, 1H) 7.41 (m, 7H) 7.59 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.73 (m, 1H) 7.85 (m, 4H) 12.39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺。

10

【0437】

[実施例29]

N-{[2-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.16 (s, 3H) 5.17 (s, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.32 (m, 2H) 7.46 (m, 3H) 7.52 (s, 1H) 7.57 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.79 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.86 (m, 2H) 8.19 (s, 1H) 11.53 (s, br, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 561 (M+H)⁺。

20

【0438】

[実施例30]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]N-{[2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 5.24 (s, 2H) 7.16 (t, J=1.38 Hz, 1H) 7.31 (m, 1H) 7.37 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.46 (m, 3H) 7.60 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.71 (m, 3H) 7.85 (m, 3H) 8.09 (d, J=1.23 Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 12.39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺。

30

【0439】

[実施例31]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{[2-(1H-インドール-5-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.35 (m, 1H) 0.75 (m, 2H) 0.92 (m, 1H) 2.27 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 5.15 (s, 2H) 6.52 (m, 1H) 7.01 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.32 (m, 3H) 7.43 (m, 2H) 7.50 (s, 1H) 7.63 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.01 (m, 2H) 8.08 (s, 1H) 11.34 (s, 1H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 624.2 (M+H)⁺。

40

【0440】

[実施例32]

N-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]メタンスルホンアミド

50

実施例 3 2 は、順序 3 H から 3 L の一般的方法と類似して、実施例 3 G から調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.20 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、7.42 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H)、7.49–7.69 (m, 10H)、7.74–7.85 (m, 2H)、7.98 (d, J=1.84 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 510 (M-H)⁻。

【0441】

実施例 3 3–8 3、8 5 および 8 6 の化合物は、上記実施例 5 A のアルキル化反応にて記載した手順と同様の手順を用い、求電子試薬を適切に選択し、実施例 1 O から調製できる。

【0442】

[実施例 3 3]

エチル N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(メチルスルホニル)グリシネート

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.63 (s, 1H) 0.84 (s, 1H) 0.94–1.08 (m, 2H) 1.20 (t, J=6.99 Hz, 3H) 2.28–2.40 (m, 1H) 3.27 (s, 3H) 4.09–4.18 (m, 2H) 4.23–4.35 (m, 1H) 4.70–4.81 (m, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.29–7.39 (m, 3H) 7.88 (s, 1H) 7.98–8.06 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺。

【0443】

[実施例 3 4]

N-(シクロペンチルメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53–2.07 (m, 13H) 2.40–2.48 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.61 (d, J=6.99 Hz, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.21–7.39 (m, 4H) 7.89 (s, 1H) 8.01 (dd, J=8.82, 5.52 Hz, 2H) 12.44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺。

【0444】

[実施例 3 5]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-フェニルエチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48–0.64 (m, 1H) 0.79–1.03 (m, 3H) 2.27–2.40 (m, 1H) 2.67–2.94 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.85–3.99 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.17–7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H) 7.98–8.08 (m, 2H) 12.44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺。

【0445】

[実施例 3 6]

N²-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N²-(メチルスルホニル)グリシンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57 (s, 1H) 0.83–1.07 (m, 3H) 2.25–2.38 (m, 1H) 3.39 (s, 3H) 3.94–4.03 (m, 1H) 4.59 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.15–7.2

10

20

30

40

50

1 (m, 3H) 7. 29-7. 38 (m, 3H) 7. 47 (s, 1H) 7. 91 (s, 1H) 7. 96-8. 16 (m, 2H) 12. 42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 469 (M+H)⁺。

【0446】

[実施例37]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フェノキシプロピル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 41-0. 62 (m, 1H) 0. 84-1. 07 (m, 3H) 1. 85-1. 96 (m, 2H) 2. 31-2. 46 (m, 1H) 3. 17 (s, 3H) 3. 72-4. 12 (m, 4H) 6. 77-6. 96 (m, 3H) 7. 09 (s, 1H) 7. 17-7. 43 (m, 6H) 7. 91 (s, 1H) 8. 02 (dd, J=8. 64, 5. 70Hz, 2H) 12. 42 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺。

10

【0447】

[実施例38]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 39-0. 61 (m, 1H) 0. 75-1. 08 (m, 3H) 1. 11-1. 35 (m, 2H) 1. 45-1. 64 (m, 2H) 1. 86 (d, J=12. 87Hz, 1H) 2. 31-2. 48 (m, 1H) 3. 13 (s, 3H) 3. 12-3. 23 (m, 2H) 3. 48-3. 71 (m, 2H) 3. 72-3. 95 (m, 2H) 7. 04 (s, 1H) 7. 18 (s, 1H) 7. 28-7. 41 (m, 3H) 7. 91 (s, 1H) 7. 97-8. 04 (m, 2H) 12. 42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺。

20

【0448】

[実施例39]

N-ブチル-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 47-0. 61 (m, 1H) 0. 84 (t, J=7. 17Hz, 4H) 0. 99 (dd, J=8. 46, 2. 21Hz, 2H) 1. 20-1. 63 (m, 4H) 2. 34-2. 46 (m, 1H) 3. 14 (s, 3H) 3. 58-3. 80 (m, 2H) 7. 07 (s, 1H) 7. 18 (s, 1H) 7. 30-7. 40 (m, 3H) 7. 86 (s, 1H) 7. 97-8. 13 (m, 2H) 12. 42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺。

30

【0449】

[実施例40]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 48-0. 62 (m, 1H) 0. 80 (dd, J=6. 62, 3. 31Hz, 6H) 0. 84-0. 90 (m, 1H) 0. 99 (dd, J=8. 27, 2. 39Hz, 2H) 1. 09-1. 30 (m, 2H) 1. 38-1. 60 (m, 3H) 2. 33-2. 46 (m, 1H) 3. 13 (s, 3H) 3. 55-3. 74 (m, 2H) 7. 06 (s, 1H) 7. 18 (s, 1H) 7. 29-7. 38 (m, 3H) 7. 86 (s, 1H) 7. 98-8. 04 (m, 2H) 12. 42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺。

40

【0450】

[実施例41]

50

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(3-フェニルプロピル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.45-0.59 (m, 1 H) 0.78-0.89 (m, 1 H) 0.92-1.05 (m, 2 H) 1.69-1.82 (m, 2 H) 2.35-2.46 (m, 1 H) 2.59-2.67 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.68-3.76 (m, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.11-7.28 (m, 6 H) 7.29-7.38 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 7.98-8.05 (m, 2 H) 12.41 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 530 (M+H) $^+$

。

10

【0451】

[実施例42]

N-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブチル)-N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.44-0.59 (m, 1 H) 0.76 (s, 9 H) 0.80-1.04 (m, 3 H) 1.47 (s, 4 H) 2.31-2.43 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.48-3.78 (m, 4 H) 7.06 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.28-7.37 (m, 3 H) 7.83 (s, 1 H) 7.96-8.02 (m, 2 H) 12.39 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 598 (M+H) $^+$ 。

20

【0452】

[実施例43]

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(2-フェノキシエチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.42-0.56 (m, 1 H) 0.77-1.06 (m, 3 H) 2.32-2.42 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.97-4.24 (m, 4 H) 6.84-6.98 (m, 3 H) 7.08 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.23-7.38 (m, 5 H) 7.81 (s, 1 H) 7.92-8.08 (m, 2 H) 12.41 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 532 (M+H) $^+$ 。

30

【0453】

[実施例44]

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.40-0.68 (m, 1 H) 0.83-1.09 (m, 3 H) 1.55-1.78 (m, 2 H) 2.18-2.46 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.66-3.89 (m, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 3 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (dd, $J=9.19, 5.52$ Hz, 2 H) 12.42 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 522 (M+H) $^+$ 。

40

【0454】

[実施例45]

N-(シクロヘキシルメチル)-N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.46-0.61 (m, 1 H) 0.81-2.20 (m, 15 H) 3.11 (s, 3 H) 3.45-3.70 (m,

50

2 H) 7. 0 4 (s, 1 H) 7. 1 8 (s, 1 H) 7. 2 9-7. 3 9 (m, 3 H) 7. 9 0 (s, 1 H) 7. 9 8-8. 0 8 (m, 2 H) 1 2. 4 2 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 5 0 8 (M+H)⁺。

【0 4 5 5】

[実施例 4 6]

5- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } ペンチル アセテート

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 4 4-0. 6 1 (m, J = 5. 5 2 Hz, 1 H) 0. 7 2-0. 9 0 (m, 1 H) 0. 9 9 (d, J = 8. 4 6 Hz, 2 H) 1. 2 8-1. 6 0 (m, 6 H) 1. 9 5 (s, 3 H) 2. 3 4-2. 4 4 (m, 1 H) 3. 1 4 (s, 3 H) 3. 5 9-3. 7 9 (m, 2 H) 3. 9 4 (t, J = 6. 4 3 Hz, 2 H) 7. 0 7 (s, 1 H) 7. 1 8 (s, 1 H) 7. 3 0-7. 3 8 (m, 3 H) 7. 8 6 (s, 1 H) 8. 0 1 (dd, J = 8. 8 2, 5. 5 2 Hz, 2 H) 1 2. 4 1 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 5 4 0 (M+H)⁺。

10

【0 4 5 6】

[実施例 4 7]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N-(2-メトキシエチル) メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 5 8-0. 7 2 (m, 1 H) 0. 7 7-0. 9 4 (m, 1 H) 0. 9 6-1. 0 4 (m, 2 H) 2. 3 2-2. 4 3 (m, 1 H) 3. 1 9 (s, 3 H) 3. 2 3 (s, 3 H) 3. 3 9 (t, J = 5. 5 2 Hz, 2 H) 3. 7 3-3. 9 6 (m, 2 H) 7. 1 4 (s, 1 H) 7. 3 6-7. 4 5 (m, 2 H) 7. 6 2-7. 6 9 (m, 2 H) 7. 9 0 (d, J = 6. 6 2 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 4 7 0 (M+H)⁻。

20

【0 4 5 7】

[実施例 4 8]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 3 8-1. 7 6 (m, 1 H) 2. 3 4-2. 4 6 (m, 1 H) 3. 1 4 (s, 3 H) 3. 1 8-3. 2 8 (m, 2 H) 3. 5 9-3. 8 7 (m, 4 H) 7. 0 6 (s, 1 H) 7. 1 8 (s, 1 H) 7. 2 7-7. 3 9 (m, 3 H) 7. 8 8 (s, 1 H) 8. 0 1 (dd, J 8. 8 2, 5. 5 2 Hz, 2 H) 1 2. 4 2 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 5 2 4 (M+H)⁺。

30

【0 4 5 8】

[実施例 4 9]

N-(3-シアノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 4 3-0. 6 1 (m, 1 H) 0. 8 5-1. 1 1 (m, 3 H) 1. 7 0-1. 8 5 (m, 2 H) 2. 2 7-2. 4 4 (m, 1 H) 2. 6 0 (t, J = 7. 1 7 Hz, 2 H) 3. 1 8 (s, 3 H) 3. 6 5-3. 8 7 (m, 2 H) 7. 1 0 (s, 1 H) 7. 1 9 (s, 1 H) 7. 3 0-7. 3 8 (m, 3 H) 7. 9 1 (s, 1 H) 7. 9 9-8. 0 5 (m, 2 H) 1 2. 4 2 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 4 7 9 (M+H)⁺。

40

【0 4 5 9】

[実施例 5 0]

50

エチル 5- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } ペンタノエート

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49-0.58 (m, 1H) 0.85 (dd, J=8.09, 4.12 Hz, 1H) 0.98 (dd, J=8.32, 2.06 Hz, 2H) 1.09-1.13 (m, 3H) 1.38-1.64 (m, 4H) 2.24-2.28 (m, 2H) 2.34-2.43 (m, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.59-3.77 (m, 2H) 3.97-4.02 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.30-7.37 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.97-8.07 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 540 (M+H) $^+$.

10

【0460】

[実施例 51]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.50-0.71 (m, 1H) 0.92-1.12 (m, 3H) 7.11 (s, 1H) 7.32-7.49 (m, 2H) 7.68 (dd, J=8.46, 5.52 Hz, 2H) 7.81 (s, 2H) 8.02 (d, J=4.41 Hz, 1H) 8.72 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 495.1 (M+H) $^+$ (ESI-) m/z 493.2 (M-H) $^-$.

20

【0461】

[実施例 52]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-イソプロピルメタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.66 (d, J=4.78 Hz, 1H) 0.86-1.07 (m, 3H) 1.11 (d, J=6.62 Hz, 3H) 1.29 (d, J=6.62 Hz, 3H) 2.32-2.44 (m, 1H) 3.18 (s, 3H) 4.37-4.54 (m, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.35-7.46 (m, 2H) 7.67 (dd, J=8.82, 5.15 Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.87 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 454.1 (M+H) $^+$ (ESI-) m/z 452.1 (M-H) $^-$.

30

【0462】

[実施例 53]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(シクロプロピルメチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.02-0.21 (m, 2H) 0.35-0.45 (m, 2H) 0.57-0.70 (m, 1H) 0.85-1.09 (m, 4H) 3.17 (s, 3H) 7.13 (s, 1H) 7.42 (q, J=8.58 Hz, 2H) 7.67 (dd, J=8.82, 5.52 Hz, 2H) 7.85 (s, 2H) 7.96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 466.1 (M+H) $^+$, m/z 931.3 (2M+H) $^+$, (ESI-) m/z 464.1 (M-H) $^-$, m/z 929.1 (2M-H) $^-$.

40

【0463】

[実施例 54]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)メタンスルホンアミド

50

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.54 (d, $J=5.52\text{ Hz}$, 1H) 0.83–1.06 (m, 3H) 1.45 (s, 3H) 1.60 (s, 3H) 2.37 (t, $J=5.33\text{ Hz}$, 1H) 3.18 (s, 3H) 4.29 (t, $J=7.91\text{ Hz}$, 2H) 5.24 (s, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.35–7.46 (m, 2H) 7.58–7.68 (m, 2H) 7.90 (s, 2H) 7.97 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 480.1、959.3 ($M+H$) $^+$ 、(2M+H) $^+$ (ESI-) m/z 478.1 ($M-H$) $^-$ 。

【0464】

[実施例55]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]メタンスルホンアミド

10

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53–0.70 (m, 1H) 0.83–1.11 (m, 3H) 1.14–1.33 (m, 1H) 1.51–1.70 (m, 1H) 1.79–2.03 (m, 1H) 2.26–2.47 (m, 1H) 3.22 (d, $J=6.62\text{ Hz}$, 3H) 3.90–4.13 (m, 2H) 7.14 (d, $J=8.09\text{ Hz}$, 1H) 7.33–7.49 (m, 2H) 7.68 (dd, $J=8.09$, 5.52 Hz , 2H) 7.84 (s, 2H) 7.98 (d, $J=6.25\text{ Hz}$, 1H); MS (ESI+) m/z 502.1、1003.2 ($M+H$) $^+$ (2M+H) $^+$ (ESI-) m/z 500.1 ($M-H$) $^-$ 。

20

【0465】

[実施例56]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-エチルメタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.60 (s, 1H) 0.90–1.12 (m, 6H) 2.32–2.41 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.35–7.47 (m, 2H) 7.60–7.71 (m, 2H) 7.89 (s, 2H) 7.96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 440.2 ($M+H$) $^+$ 、 m/z 879.0 (2M+H) $^-$ (ESI-) m/z 438.0 ($M-H$) $^-$ 。

30

【0466】

[実施例57]

N-アリル-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.60 (d, $J=6.25\text{ Hz}$, 1H) 0.81–1.07 (m, 3H) 2.28–2.39 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 4.31 (d, $J=6.62\text{ Hz}$, 2H) 5.00–5.16 (m, 2H) 5.81–5.97 (m, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.35–7.45 (m, 2H) 7.66 (dd, $J=8.82$, 5.52 Hz , 2H) 7.85 (s, 2H) 7.93 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 452.1, 903.0 ($M+H$) $^+$ 、(2M+H) $^+$ 、(ESI-) m/z 450.0 ($M-H$) $^-$ 。

40

【0467】

[実施例58]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53–0.64 (m, 1H) 0.82 (s, 1H) 0.97–1.02 (m, 2H) 2.26–2.46 (m, 7H) 3.22 (s, 3H) 3.53 (s, 4H) 3.79 (d, $J=28.31\text{ Hz}$, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.24–7.47 (m, 3H) 7.8

50

4 (s, 1H) 7.92–8.09 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 525.1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 523.1 (M-H)⁻。

【0468】

[実施例59]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48–0.62 (m, 1H) 0.78–0.91 (m, 1H) 0.96–1.03 (m, 2H) 1.46–1.67 (m, 2H) 2.05 (s, 6H) 2.16–2.29 (m, 2H) 2.33–2.44 (m, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.57–3.84 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.16–7.22 (m, 1H) 7.26–7.43 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 7.97–8.06 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 497.1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 495.1, 991.7 (M-H)⁻, (2M-H)⁻。

【0469】

[実施例60]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52–0.61 (m, 1H) 0.78–1.05 (m, 3H) 1.60 (d, J=6.99 Hz, 2H) 2.20–2.44 (m, 7H) 3.15 (s, 3H) 3.51 (t, J=4.41 Hz, 4H) 3.59–3.84 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.27–7.46 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 7.94–8.11 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 539.2 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 537.2 (M-H) m/z 1075.5 (2M-H)⁻。

【0470】

[実施例61]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)エチル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48–0.61 (m, 1H) 0.88 (d, J=5.52 Hz, 1H) 1.00 (d, J=8.09 Hz, 2H) 1.47–1.80 (m, 3H) 2.09–2.46 (m, J=6.62 Hz, 3H) 2.63–2.78 (m, 1H) 2.91–3.28 (m, 6H) 3.60–3.81 (m, 2H) 7.08 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.26–7.45 (m, 3H) 7.88 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.96–8.06 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558.1 (M+H)⁺ m/z 1114.8 (2M+H)⁺, (ESI-) m/z 556.1 (M-H)⁻ m/z 1113.3 (2M-H)⁻。

【0471】

[実施例62]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{3-[2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]プロピル}メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.42–0.60 (m, 1H) 0.83–0.90 (m, 1H) 0.91–1.02 (m, 2H) 1.82–1.90 (m, 2H) 2.04 (s, 6H) 2.37–2.44 (m, 1H) 2.73–2.8

10

20

30

40

50

3 (m, 2H) 3.15 (s, 3H) 3.65–3.82 (m, 2H) 5.78–5.83 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.29–7.37 (m, 4H) 7.87 (s, 1H) 7.97–8.06 (m, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 630.2, 1259.7 (M+H)⁺, (2M+H)⁺ (ESI-) m/z 628.2 (M-H)⁻.

【0472】

[実施例63]

N-(シアノメチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.65 (m, 1H) 0.83 (m, 1H) 0.98 (m, 2H) 2.27 (m, 1H) 3.33 (m, 3H) 4.89 (m, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.89 (s, 1H) 8.04 (m, 2H) 12.45 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 451 (M+H)⁺.

【0473】

[実施例64]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-プロピルメタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.87 (m, 4H) 1.00 (m, 2H) 1.44 (m, 2H) 2.40 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.61 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 454.2 (M+H)⁺.

【0474】

[実施例65]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.61 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.43 (m, 2H) 3.74 (m, 2H) 4.48 (t, J=4.96 Hz, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.01 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 470.2 (M+H)⁺.

【0475】

[実施例66]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-イソブチルメタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.86 (m, 4H) 0.99 (m, 5H) 1.57 (m, 1H) 2.46 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.51 (m, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.32 (m, 3H) 7.90 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 468.3 (M+H)⁺.

【0476】

[実施例67]

N-[(2-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.32 (m, 1H) 0.7

10

20

30

40

50

5 (m, 2H) 0.95 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 3.27 (s, 3H) 5.10 (m, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.43 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 587、589 (M+H)⁺。

【0477】

[実施例68]

メチル4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } ブタノエート

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52 (m, 1H) 0.87 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.69 (m, 2H) 2.40 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.71 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺。

【0478】

[実施例69]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メトキシプロピル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.66 (m, 2H) 2.38 (m, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.18 (s, 3H) 3.38 (m, 2H) 3.74 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.88 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺。

【0479】

[実施例70]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-ペンチルメタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.82 (m, 4H) 0.99 (m, 2H) 1.25 (m, 4H) 1.45 (m, 2H) 2.40 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.66 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.01 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 482.1 (M+H)⁺。

【0480】

[実施例71]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-ヘキシルメタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53 (m, 1H) 0.82 (m, 4H) 0.98 (m, 2H) 1.21 (m, 4H) 1.29 (m, 2H) 1.43 (m, 2H) 2.40 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.67 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496.1 (M+H)⁺。

【0481】

[実施例72]

N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.8

10

20

30

40

50

3 (m, 3H) 0.99 (m, 2H) 1.11 (m, 2H) 1.32 (m, 4H) 1.62 (m, 5H) 2.40 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.62 (m, 1H) 3.76 (m, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.00 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522.2 (M+H)⁺。

【0482】

[実施例73]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-オキソペンチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.61 (m, 2H) 2.05 (s, 3H) 2.38 (m, 1H) 2.54 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.64 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496.1 (M+H)⁺。

【0483】

[実施例74]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルチオ)エチル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 1.01 (m, 2H) 2.05 (s, 3H) 2.40 (m, 1H) 2.62 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) 3.86 (t, J=7.72 Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.88 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺。

【0484】

[実施例75]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59 (m, 1H) 0.82 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.65 (m, 4H) 2.34 (m, 1H) 3.19 (m, 3H) 3.71 (m, 5H) 7.09 (m, 1H) 7.23 (m, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.83 (m, 1H) 8.01 (m, 2H) 12.44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496.1 (M+H)⁺。

【0485】

[実施例76]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メチルペント-3-エン-1-イル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.85 (m, 1H) 0.98 (m, 2H) 1.48 (s, 3H) 1.63 (s, 3H) 2.15 (m, 2H) 2.39 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.63 (m, 2H) 5.10 (t, J=6.99 Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494.1 (M+H)⁺。

【0486】

[実施例77]

10

20

30

40

50

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(5-オキソヘキシル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.45 (m, 4H) 2.03 (s, 3H) 2.38 (m, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.67 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 510 (M+H) $^+$.

【0487】

[実施例78]

10

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル〕メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 0.96 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.30 (m, 1H) 3.01 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.88 (t, $J=7.91$ Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.33 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.82 (s, 1H) 12.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 537.1 (M+H) $^+$.

【0488】

20

[実施例79]

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔3-(モルホリン-4-イルスルホニル)プロピル〕メタンスルホンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.57 (m, 1H) 0.88 (m, 1H) 1.01 (m, 2H) 1.87 (m, 2H) 2.36 (m, 1H) 3.08 (m, 4H) 3.17 (m, 5H) 3.59 (m, 4H) 3.82 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.36 (m, 3H) 7.90 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 603 (M+H) $^+$.

。

30

【0489】

[実施例80]

3-〔〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-(メチルスルホニル)アミノ〕プロパン-1-スルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.60 (m, 1H) 0.87 (m, 1H) 1.03 (m, 2H) 1.89 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 3.05 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.78 (m, 2H) 6.80 (s, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.38 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 533.1 (M+H) $^+$.

40

【0490】

[実施例81]

N-〔5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔2-(ピロリジン-1-イル)エチル〕メタンスルホンアミド

^1H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.62 (m, 1H) 1.02 (m, 4H) 1.93 (m, 5H) 2.31 (m, 3H) 2.95-3.08 (m, 2H) 3.10-3.20 (m, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.91-4.10 (m, 2H) 7.13-7.23 (m, 1H) 7.41 (t, $J=8.8$

50

2 Hz, 2H) 7.69 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 13.28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 509.1 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 507.1 (M-H)⁻。

【0491】

[実施例82]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (d, J=3.68 Hz, 1H) 0.81-0.98 (m, 2H) 2.20 (d, J=5.15 Hz, 2H) 3.09 (s, 3H) 5.64 (d, J=5.88 Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.13 (t, J=8.82 Hz, 2H) 7.27-7.45 (m, 2H) 7.61-8.10 (m, 7H) 9.35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 571.1 (M+H)⁺、(ESI-) m/z 569.1。

10

【0492】

[実施例83]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-フルオロブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (d, J=8.46 Hz, 1H) 1.52 (s, 2H) 1.61-1.81 (m, 2H) 2.32-2.45 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.65-3.85 (m, 2H) 4.26-4.40 (m, 2H) 4.49 (t, J=5.88 Hz, 2H) 7.03-7.18 (m, 2H) 7.34-7.48 (m, 2H) 7.67 (dd, J=8.64, 5.70 Hz, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 13.29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 486.0.1 (M+H)⁺ (EST-) m/z 484.1 (M-H)⁻。

20

【0493】

[実施例84]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド

30

表題化合物は、実施例76のジヒドロキシ化(OsO₄)により調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53 (m, 1H) 0.85 (m, 1H) 0.98 (m, 8H) 1.44 (m, 1H) 1.75 (m, 1H) 2.37 (m, 1H) 3.12 (m, 4H) 3.77 (m, 2H) 4.10 (s, 1H) 4.48 (m, 1H) 7.06 (m, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 528.1 (M+H)⁺。

【0494】

[実施例85]

40

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-フルオロプロピル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49-0.61 (m, 1H) 0.87-1.09 (m, 2H) 1.70-1.95 (m, 2H) 2.30-2.42 (m, 2H) 3.18 (s, 3H) 3.64-4.00 (m, 2H) 4.36-4.49 (m, 1H) 4.50-4.71 (m, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.30-7.49 (m, 2H) 7.70 (dd, J=8.64, 5.33 Hz, 3H) 7.80 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 14.21-14.84 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 472 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 470.1 (M

50

—H) ⁻。

【0495】

[実施例86]

3- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } -N-メチルプロパン-1-スルホンアミド

¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55-0.80 (m, 1H) 0.88-1.15 (m, 1H) 1.72-1.95 (m, 1H) 2.31-2.43 (m, 2H) 3.03-3.13 (m, 5H) 3.19 (s, 3H) 3.72-3.99 (m, 4H) 6.91 (q, J=4.90 Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.33-7.48 (m, 2H) 7.57-7.74 (m, 2H) 7.88 (s, 2H) 8.00 (s, 1H) 14.50 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 547.1 (M+H) ⁺ (ESI-) m/z 545.2 (M-H) ⁻。

10

【0496】

[実施例87]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [2-(メチルスルホニル) エチル] メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例74の酸化により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57 (m, 1H) 0.89 (m, 1H) 1.02 (m, 2H) 2.31 (m, 1H) 3.03 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.45 (m, 2H) 4.12 (m, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.36 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 18 (M+H) ⁺。

20

【0497】

[実施例88]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N-(5-ヒドロキシペンチル) メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例46の鹼化により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (d, J=4.41 Hz, 1H) 0.78-0.91 (m, 1H) 0.99 (d, J=8.46 Hz, 2H) 1.25-1.52 (m, 7H) 2.33-2.45 (m, 1H) 3.14 (s, 4H) 3.59-3.71 (m, 2H) 4.35 (t, J=4.23 Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.28-7.40 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 7.97-8.05 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H) ⁺。

30

【0498】

[実施例89]

4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } ブタン酸

表題化合物は、実施例68の鹼化により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.45-0.63 (m, J=4.04 Hz, 1H) 0.79-0.91 (m, 1H) 0.99 (d, J=8.46 Hz, 2H) 1.55-1.75 (m, 2H) 2.24-2.44 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.59-3.81 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.29-7.38 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.02 (dd, J=8.46, 5.52 Hz, 2H) 12.09 (s, 1H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H) ⁺。

40

【0499】

[実施例90]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール

50

－２－イル）－１－ベンゾフラン－６－イル］－Ｎ－〔３－（フェニルスルホニル）プロピル〕メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例１０のアルキル化、続いて得られた生成物の酸化により調製できる。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δppm ０．３２－０．５２（m，１H）０．７７－１．０２（m，３H）１．６２－１．８５（m，２H）２．２０－２．３４（m，１H）３．１４（s，３H）３．３４－３．４８（m，２H）３．６０－３．９３（m，２H）７．０５（s，１H）７．１９（s，１H）７．３４（t，J＝８．７２Hz，２H）７．３７（s，１H）７．５５－７．７３（m，３H）７．７７－７．８３（m，３H）８．０２（dd，J＝８．９２，５．３５Hz，２H）１２．４１（s，１H）；MS（ESI⁺）m/z ５９４（M+H）⁺。

10

【０５００】

〔実施例９１〕

５－〔〔５－シクロプロピル－２－（４－フルオロフェニル）－３－（１H－イミダゾール－２－イル）－１－ベンゾフラン－６－イル〕（メチルスルホニル）アミノ〕ペンタンアミド

表題化合物は、アンモニアでカップリングすることにより実施例８９から調製できる。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δppm ０．５３－０．６６（m，１H）０．８７－０．９６（m，１H）０．９７－１．０６（m，２H）１．３３－１．６６（m，４H）２．０１（t，J＝７．１０Hz，２H）２．３６－２．４１（m，１H）３．１５（s，３H）３．５６－３．７７（m，２H）６．６８（s，１H）７．１２（s，１H）７．２０（s，１H）７．３５－７．４４（m，２H）７．６６（dd，J＝８．８５，５．３４Hz，２H）７．８７（s，２H）７．９７（s，１H）１１．９４－１２．０７（m，１H）；MS（ESI⁺）m/z ５１１（M+H）⁺。

20

【０５０１】

〔実施例９２〕

５－〔〔５－シクロプロピル－２－（４－フルオロフェニル）－３－（１H－イミダゾール－２－イル）－１－ベンゾフラン－６－イル〕（メチルスルホニル）アミノ〕ペンタン酸

表題化合物は、実施例５０の鹼化により調製できる。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δppm ０．５１－０．５８（m，１H）０．８２－０．９０（m，１H）０．９５－１．０２（m，２H）１．３８－１．６２（m，４H）２．１６－２．２２（m，２H）２．３４－２．４２（m，１H）３．１４（s，３H）３．６０－３．７８（m，２H）７．０７（s，１H）７．２８－７．３８（m，４H）７．８６（s，１H）７．９６－８．０３（m，２H）１１．９８（s，１H）１２．６６（s，１H）；MS（ESI⁺）m/z ５１２（M+H）⁺。

30

【０５０２】

〔実施例９３〕

Ｎ－〔〔５－シクロプロピル－２－（４－フルオロフェニル）－３－（１H－イミダゾール－２－イル）－１－ベンゾフラン－６－イル〕－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）メタンスルホンアミド

40

表題化合物は、実施例５７のジヒドロキシル化により調製できる。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δppm ０．４３－１．１０（m，４H）２．２０－２．３８（m，１H）３．７０－３．８６（m，１H）４．５２－４．６５（m，１H）５．０９（d，J＝５．１５Hz，１H）７．０１－７．１３（m，１H）７．１８（s，１H）７．２６－７．３９（m，３H）７．８２（s，１H）８．０３（dd，J＝８．８２，５．１５Hz，２H）１２．４２（s，１H）；MS（ESI⁺）m/z ４８６．１，９７１．２（M+H）⁺、（２M+H）⁺、（ESI⁻）m/z ４８４．１、９６９．４（M-H）⁻、（２M-H）⁻。

【０５０３】

〔実施例９４〕

50

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例54のジヒドロキシル化により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95-1.09 (m, 8H) 2.25 (s, 1H) 3.13-3.28 (m, 3H) 3.42-4.07 (m, 3H) 4.24-4.33 (m, 1H) 5.17 (d, J=6.25 Hz, 1H) 7.00-7.23 (m, 2H) 7.27-7.43 (m, 3H) 7.79-7.85 (m, 1H) 7.96-8.08 (m, 2H) 12.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 514.1, 1027.0 (M+H)⁺, (2M+H)⁺, (ESI-) m/z 512.1, 1025.4 (M-H)⁻, (2M-H)⁻.

10

【0504】

[実施例95]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-{3-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}メタンスルホンアミド

表題化合物は、3-ブロモプロピルフタルイミドを用いるアルキル化、ヒドラジンを用いるフタルイミドの開裂、および得られた一級アミンとメタンスルホニルクロリドとの反応により、実施例10から3ステップで調製できる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.60 (d, J=6.62 Hz, 1H) 0.88-1.09 (m, 3H) 1.52-1.75 (m, 2H) 2.32-2.41 (m, 1H) 2.85 (s, 3H) 2.99 (q, J=6.62 Hz, 2H) 3.18-3.20 (m, 3H) 6.99 (t, J=5.88 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.66 (dd, J=8.82, 5.52 Hz, 2H) 7.87 (s, 2H) 7.98 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 547.1, 1093.3 (M+H)⁺, (2M+H)⁺, (ESI-) m/z 545.1, 1091.5 (M-H)⁻, (2M-H)⁻.

20

【0505】

[実施例96]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、2-(エチルチオ)エチル4-メチルベンゼンスルホネートを用いるアルキル化および2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄を用いる得られた生成物の酸化により、実施例10から調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (d, J=5.42 Hz, 1H) 0.80-1.09 (m, 3H) 1.18 (t, J=7.29 Hz, 3H) 2.22-2.39 (m, 1H) 3.15 (q, J=7.46 Hz, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.42 (dd, J=10.00, 5.59 Hz, 1H) 3.87-4.24 (m, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.27-7.41 (m, 3H) 7.92 (s, 1H) 7.96-8.08 (m, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 532.1, 1063.2 (M+H)⁺, (2M+H)⁺, (ESI-) m/z 530.1, 1061.6 (M-H)⁻, (2M-H)⁻.

40

【0506】

[実施例97]

N-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、2-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)チアゾール-4-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネートを用いるアルキル化および得られ

50

た生成物とヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により、実施例 10 から調製できる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59–0.66 (m, 1H) 0.86–1.05 (m, 2H) 2.18–2.37 (m, 1H) 2.64–2.80 (m, 1H) 3.01–3.30 (m, 3H) 3.96 (t, J=7.70 Hz, 2H) 6.55 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.34–7.46 (m, 2H) 7.58–7.70 (m, 2H) 7.86–7.91 (m, 2H) 7.96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538.1、1074.8 (M+H)⁺、(2M+H)⁺。

【0507】

[実施例 98]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 8 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 10 のアルキル化および tert-ブチルジメチルシリルエーテルの脱保護化により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59 (m, 1H) 0.83 (m, 1H) 0.98 (m, 2H) 1.06 (m, 3H) 2.36 (m, 1H) 3.18 (m, 3H) 3.51 (m, 2H) 3.75 (m, 1H) 4.84 (m, 1H) 7.08 (m, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.32 (m, 3H) 7.84 (m, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 470 (M+H)⁺。

【0508】

[実施例 99]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、メチルマグネシウムブロミドとの反応により、実施例 73 から調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 0.99 (m, 8H) 1.32 (m, 2H) 1.49 (m, 2H) 2.39 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.64 (m, 2H) 4.09 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 512.1 (M+H)⁺。

【0509】

[実施例 100]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 73 の還元により調製できる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.83 (m, 1H) 1.00 (m, 5H) 1.34 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 2.38 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.53 (m, 1H) 3.65 (m, 2H) 4.34 (d, J=4.78 Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 8.01 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498.1 (M+H)⁺。

【0510】

[実施例 101]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 9 A および 9 B に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 1

10

20

30

40

50

Oから調製できる。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.88 (m, 1H) 1.03 (m, 2H) 1.90 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 2.95 (s, 3H) 3.20 (m, 5H) 3.81 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.90 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 12.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 532.1 (M+H)⁺。

【0511】

[実施例102]

4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } -N, N-ジメチルブタンアミド

10

表題化合物は、実施例89とジメチルアミンとのカップリングにより調製できる。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.36 (m, 3H) 2.77 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.69 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 525.1 (M+H)⁺。

【0512】

[実施例103]

20

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4-(モルホリン-4-イル)-4-オキソブチル] メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例89とモルホリンとのカップリングにより調製できる。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.85 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.68 (m, 2H) 2.38 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.39 (m, 4H) 3.51 (m, 4H) 3.70 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 567.2 (M+H)⁺。

【0513】

30

[実施例104]

N- [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] -N- [4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例89とピペリジンとのカップリングにより調製できる。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.37 (m, 4H) 1.52 (m, 2H) 1.67 (m, 2H) 2.37 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.35 (m, 4H) 3.70 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 565.2 (M+H)⁺。

40

【0514】

[実施例105]

4- { [5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ } -N- (メチルスルホニル) ブタンアミド

表題化合物は、実施例89とメタンスルホンアミドとのカップリングにより調製できる。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53 (m, 1H) 0.87 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.67 (m, 2H) 2.39 (m, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.17 (s, 3H) 3.70 (m, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.

50

2.9 (m, 4H) 7.88 (s, 1H) 8.04 (m, 2H) 11.69 (s, 1H) 12.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 575.1 (M+H)⁺。

【0515】

[実施例106]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシ-4-メチル-3-オキソペンチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、デスーマーチンペルヨージナンを用いる酸化により実施例84から調製できる。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.58 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.10 (s, 3H) 1.12 (s, 3H) 2.32 (m, 1H) 2.93 (m, 2H) 3.18 (s, 3H) 3.88 (m, 2H) 5.25 (s, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.33 (m, 3H) 7.82 (s, 1H) 8.00 (m, 2H) 12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526.1 (M+H)⁺。

10

【0516】

[実施例107]

4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ}-N-メチルブタンアミド

表題化合物は、実施例89とメチルアミンとのカップリングにより調製できる。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.84 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.64 (m, 2H) 2.11 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 2.52 (d, J=4.58Hz, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.65 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.71 (q, J=4.43Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.03 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺。

20

【0517】

[実施例108]

4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ}ブタンアミド

表題化合物は、実施例89とアンモニアとのカップリングにより調製できる。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.85 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.66 (m, 2H) 2.12 (m, 2H) 2.38 (m, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.66 (m, 2H) 6.72 (s, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺。

30

【0518】

[実施例109]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、2-ヨードエチルベンゾエートを用いる実施例10のアルキル化および得られたエステルの鹼化により調製できる。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52-0.59 (m, 1H) 0.81-0.87 (m, 1H) 0.93-1.02 (m, 2H) 2.28-2.38 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.40-3.47 (m, 1H) 3.48-3.56 (m, 1H) 3.57-3.66 (m, 1H) 3.79-3.86 (m, 1H) 4.91 (t, J=5.20Hz, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.28-7.41 (m, 3H) 7.82 (s, 1H)

40

50

) 7.92-8.09 (m, 2H) 12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 456.0 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 454.1 (M-H)⁻。

【0519】

[実施例110]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3,4-ジヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、N-(ブター3-エニル)誘導体のジヒドロキシル化(OsO₄)により調製できる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.61 (d, 2H) 0.85-1.14 (m, 2H) 1.70 (d, J=31.99Hz, 2H) 2.32 (d, 2H) 3.05-3.14 (m, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.19-3.30 (m, 1H) 3.47 (d, 1H) 4.25 (s, 2H) 7.03-7.19 (m, 1H) 7.41 (t, J=8.82Hz, 2H) 7.54-7.73 (m, 2H) 7.82-8.09 (m, 3H) 14.24 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 500.0 (M+H)⁺、(ESI-) m/z 498.1 (M-H)⁻。

10

【0520】

[実施例111]

N-(2-アミノエチル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例112に記載した手順と同様の手順に従って調製できる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (s, 2H) 0.89-1.12 (m, 3H) 2.36 (s, 2H) 2.96 (s, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.82-4.01 (m, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.40 (t, J=8.82Hz, 2H) 7.89 (dd, J=5.88, 3.31Hz, 4H) 8.04 (s, 1H)、11.63 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 455.0 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 453.1 (M-H)⁻。

20

【0521】

[実施例112]

N-(3-アミノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、3-ブロモプロピルフタルイミドを用いるアルキル化およびヒドラジンを用いるフタルイミドの開裂により、実施例10から調製できる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55-0.68 (m, 1H) 0.93-0.97 (m, 1H) 0.97-1.07 (m, 1H) 1.59-1.90 (m, 2H) 2.35 (s, 2H) 2.87 (d, J=6.25Hz, 2H) 3.18 (s, 3H) 3.70-3.86 (m, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.40 (t, J=8.82Hz, 2H) 7.72 (d, J=8.46Hz, 7H) 7.95 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 469.1 (M+H)⁺ (ESI-) m/z 467.1 (M-H)⁻。

30

40

【0522】

[実施例113]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(1,1-²H₂)ヘキシル]メタンスルホンアミド¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54-0.65 (m, 1H)、0.81-0.84 (m, 3H)、0.90-0.94 (m, 1H)、1.00 (dd, J=8.24, 2.44Hz, 2H)、1.17-1.47 (m, 8H) 2.37-2.45 (m, 1H)、3.14 (s, 3H)、7.11 (s, 1

50

H)、7.40 (t, J=8.85 Hz, 2H)、7.68 (dd, J=8.24, 5.34 Hz, 2H)、7.84 (s, 2H)、7.97 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺、995 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 496 (M-H)⁻、532/534 (M+Cl)⁻、610 (M+トリフルオロ酢酸-H)⁻。

【0523】

実施例114-133の化合物は、適切に選択した求電子試薬を用い、実施例8Hの上記アルキル化反応に記載した手順と同様の手順を用いて、実施例8Gから調製できる。

【0524】

[実施例114]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49-0.65 (m, 1H) 0.82-0.95 (m, 1H) 0.96-1.08 (m, 2H) 1.46-1.70 (m, 4H) 2.32-2.39 (m, 1H) 2.75-2.87 (m, 4H) 2.98-3.08 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.41-3.49 (m, 2H) 3.60-3.86 (m, 2H) 3.99 (q, J=4.78 Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.20 Hz, 1H) 7.34-7.46 (m, 2H) 7.86 (s, 1H) 7.94-8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 605 (M+H)⁺。

【0525】

[実施例115]

N-(5-シアノ-5-メチルヘキシル)-N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52-0.62 (m, 1H) 0.82-0.91 (m, 1H) 0.96-1.08 (m, 2H) 1.25 (s, 6H) 1.35-1.56 (m, 6H) 2.34-2.40 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.41-3.48 (m, 2H) 3.60-3.80 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.58 Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.20 Hz, 1H) 7.37-7.44 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 7.96-8.02 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 553 (M+H)⁺。

【0526】

[実施例116]

ジエチル(3-{[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロピル)ホスホネート

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.62 (m, 1H) 0.85-0.96 (m, 1H) 1.01 (d, J=8.57 Hz, 2H) 1.12-1.21 (m, 6H) 1.56-1.87 (m, J=51.40 Hz, 4H) 2.32-2.41 (m, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.41-3.48 (m, 2H) 3.61-3.84 (m, J=31.23 Hz, 2H) 3.86-4.06 (m, 6H) 7.08 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.14 Hz, 1H) 7.36-7.51 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.95-8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 608 (M+H)⁺。

【0527】

[実施例117]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-

(4, 4, 4-トリフルオロプロチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.40–0.67 (m, 1 H) 0.88–0.97 (m, 1 H) 0.95–1.05 (m, 2 H) 1.57–1.77 (m, 2 H) 2.27–2.45 (m, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 3.45 (q, J = 4.12 Hz, 2 H) 3.68–3.91 (m, 2 H) 3.99 (t, J = 4.58 Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.23 (t, J = 3.20 Hz, 1 H) 7.33–7.51 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.93–8.18 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 540 (M+H) $^+$ 。

【0528】

[実施例118]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49–0.61 (m, 1 H) 0.88–0.97 (m, 1 H) 0.98–1.12 (m, 2 H) 2.33–2.38 (m, 1 H) 2.54–2.65 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.42–3.48 (m, 2 H) 3.93 (t, J = 7.64 Hz, 2 H) 3.99 (t, J = 4.55 Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.23 (t, J = 3.20 Hz, 1 H) 7.37–7.44 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.97–8.03 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H) $^+$ 。

【0529】

[実施例119]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1H-ピロール-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49–0.60 (m, 1 H) 0.79–0.95 (m, 1 H) 0.96–1.07 (m, 2 H) 1.76–1.90 (m, 2 H) 2.35–2.43 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.44 (q, J = 4.12 Hz, 2 H) 3.57–3.72 (m, 2 H) 3.93 (t, J = 6.83 Hz, 2 H) 3.99 (t, J = 4.50 Hz, 2 H) 5.94 (t, J = 2.01 Hz, 2 H) 6.68 (t, J = 2.06 Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.22 (t, J = 3.14 Hz, 1 H) 7.37–7.44 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.96–8.02 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 537 (M+H) $^+$ 。

【0530】

[実施例120]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5, 6, 6-トリフルオロヘキサ-5-エン-1-イル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.45–0.61 (m, 1 H) 0.82–0.95 (m, 1 H) 0.96–1.06 (m, 2 H) 1.38–1.68 (m, 4 H) 2.25–2.45 (m, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 3.44 (q, J = 4.08 Hz, 2 H) 3.57–3.83 (m, 2 H) 3.99 (t, J = 4.55 Hz, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.22 (t, J = 3.20 Hz, 1 H) 7.34–7.46 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.94–8.07 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H) $^+$ 。

【0531】

[実施例121]

エチル4-{[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]}(メチルスルホニル)アミノ}ブタノエート

10

20

30

40

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.54 (m, 1H) 0.91 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.14 (t, $J=7.10$ Hz, 3H) 1.67 (m, 2H) 2.37 (m, 3H) 3.13 (s, 3H) 3.44 (m, 2H) 3.68 (m, 2H) 4.02 (m, 4H) 7.07 (s, 1H) 7.24 (s, br, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 8.00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 544.1 (M+H) $^+$.

【0532】

[実施例122]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.53 (m, 2H) 1.72 (m, 2H) 2.35 (m, 1H) 2.90 (s, 3H) 3.07 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.43 (m, 2H) 3.68 (m, 2H) 3.98 (t, $J=4.35$ Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.39 (m, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.98 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 564.1 (M+H) $^+$.

【0533】

[実施例123]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)エチル]メタンスルホンアミド

20

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.57 (m, 1H) 0.91 (m, 1H) 1.03 (m, 2H) 1.62 (m, 3H) 2.22 (m, 1H) 2.38 (m, 2H) 2.71 (m, 1H) 3.02 (m, 1H) 3.20 (m, 5H) 3.45 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 3.99 (t, $J=4.58$ Hz, 2H) 7.07 (d, $J=2.44$ Hz, 1H) 7.23 (t, $J=3.13$ Hz, 1H) 7.41 (m, 2H) 7.85 (d, $J=3.81$ Hz, 1H) 8.00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 576 (M+H) $^+$.

30

【0534】

[実施例124]

3-{[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}プロパン-1-スルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.54-0.63 (m, 1H) 0.86-0.92 (m, 1H) 0.98-1.08 (m, 2H) 1.82-1.92 (m, 2H) 2.31-2.35 (m, 1H) 2.97-3.11 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 3.44 (q, $J=4.12$ Hz, 2H) 3.73-3.84 (m, 2H) 3.99 (t, $J=4.58$ Hz, 2H) 6.80 (s, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.24 (t, $J=3.20$ Hz, 1H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.92-8.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 551 (M+H) $^+$.

40

【0535】

[実施例125]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53-0.58 (m, 1H) 0.86-0.91 (m, 1H) 0.97-1.02 (m, 2H) 1.04 (d, J

50

= 3. 25 Hz, 6 H) 1. 43-1. 53 (m, 1 H) 1. 58-1. 68 (m, 1 H)
) 2. 33-2. 40 (m, 1 H) 3. 13 (s, 3 H) 3. 45 (q, J=4. 01 Hz,
 2 H) 3. 65-3. 75 (m, 1 H) 3. 76-3. 85 (m, 1 H) 3. 99 (t,
 J=4. 55 Hz, 2 H) 4. 29 (s, 1 H) 7. 08 (s, 1 H) 7. 24 (t,
 J=3. 14 Hz, 1 H) 7. 34-7. 45 (m, 2 H) 7. 82 (s, 1 H) 7.
 94-8. 05 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺。

【0536】

[実施例126]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジ
 ン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
 [3-(モルホリン-4-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

10

¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.
 69-0. 54 (m, 1 H)、0. 84-1. 00 (m, 1 H)、1. 78-1. 97 (m,
 2 H) 2. 36 (m, 2 H) 2. 96-3. 12 (m, 2 H)、3. 17 (s, 3 H)
)、3. 36 (m, 2 H)、3. 48 (m, 2 H)、3. 59 (m, 2 H)、3. 73 (m,
 2 H)、3. 95 (m, 2 H)、4. 05 (m, 2 H)、7. 11 (s, 1 H)、7.
 42 (t, J=8. 9, 2 H)、7. 63-7. 50 (m, 1 H)、7. 88 (s, 1
 H)、7. 97 (dd, J=5. 4, 9. 0, 2 H)、9. 65-9. 48 (m, 1 H)
 ; MS (ESI+) 557. 2 (M+H)⁺、(ESI-) 555. 2 (M-H)⁻。

【0537】

20

[実施例127]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジ
 ン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
 [3-(ジメチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 56 (s, 1 H)、0.
 83-1. 63 (m, 5 H) 2. 03-2. 06 (m, 4 H) 2. 15-2. 28 (m,
 2 H) 2. 29 (s, 1 H) 2. 34-2. 39 (m, 1 H) 2. 98 (s, 1 H)、3.
 13 (s, 3 H)、3. 44 (d, J=4. 5, 2 H)、3. 57-3. 69 (m, 1
 H)、3. 70-3. 76 (m, 1 H)、3. 99 (t, J=4. 6, 2 H)、7. 06
 (s, 1 H)、7. 23 (s, 1 H)、7. 40 (t, J=8. 9, 2 H)、7. 84 (s,
 1 H)、8. 03-7. 95 (m, 2 H); MS (ESI+) 515. 1 (M+H)
⁺、(ESI-) 513. 2 (M-H)⁻。

30

【0538】

[実施例128]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジ
 ン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-
 [2-(ピロリジン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 47-0. 66 (m, 2
 H)、0. 73-0. 93 (m, 2 H)、0. 93-1. 07 (m, 2 H)、1. 65 (s,
 2 H)、1. 95-2. 14 (m, 2 H) 2. 39-2. 48 (m, 2 H)、3. 1
 8 (s, 3 H)、3. 26-3. 28 (m, 1 H)、3. 64-3. 71 (m, 2 H)、
 3. 76-3. 93 (m, 2 H)、3. 94-4. 07 (m, 2 H)、4. 07-4. 2
 6 (m, 1 H)、7. 08 (s, 1 H)、7. 18-7. 36 (t, 1 H)、7. 40 (m,
 2 H)、7. 79 (s, 1 H)、7. 89-7. 91 (m, 1 H)、7. 95-8.
 15 (m, 2 H); MS (ESI+) 527. 1 (M+H)⁺、(ESI-) 525. 2
 (M-H)⁻。

40

【0539】

[実施例129]

N-[5-シクロプロピル-3-(5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-オキサジアジ
 ン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-

50

[2-(ジエチルアミノ)エチル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.57 (m, 2H)、0.88 (t, $J=7.1$, 6H)、1.02 (m, 3H) 2.43 (dd, $J=6.7$, 13.6, 2H) 2.45 (d, $J=6.6$, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.23 (d, $J=9.5$, 2H)、3.73 (m, 4H)、3.99 (t, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.24 (t, 1H)、7.40 (t, $J=8.9$, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.99 (dd, $J=5.4$, 8.9, 2H); MS (ESI+) 529.2 (M+H) $^+$ 。

【0540】

[実施例130]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.52-0.62 (m, 2H)、0.84-0.93 (m, 2H)、1.03 (s, 2H)、1.44 (s, 7H) 2.33 (s, 6H)、3.14 (s, 3H)、3.45 (s, 2H)、3.62-3.79 (m, 2H)、3.99 (s, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.40 (t, $J=8.9$, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.99 (dd, $J=5.4$, 8.9, 2H); MS (ESI+) 555.2 (M+H) $^+$ 、(ESI-) 553.2 (M-H) $^-$ 。

【0541】

[実施例131]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.59 (m, 2H)、0.88 (t, $J=7.0$, 6H)、1.01 (d, $J=8.6$, 2H)、1.55 (s, 2H) 2.34 (dd, $J=10.5$, 12.3, 5H)、3.12 (s, 3H)、3.45 (s, 2H)、3.63 (s, 2H)、3.69-3.77 (m, 2H)、3.99 (s, 2H)、7.06 (s, 1H)、7.40 (t, $J=8.9$, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.99 (dd, $J=5.4$, 8.9, 2H); MS (ESI+) 543.2 (M+H) $^+$ 、(ESI-) 541.1 (M-H) $^-$ 。

【0542】

[実施例132]

N-{5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 2H)、0.89 (m, 2H)、1.01 (d, $J=8.5$, 2H)、1.63 (m, 4H) 2.31-2.34 (m, 4H)、3.13 (s, 3H)、3.45 (t, 2H)、3.65 (m, 2H)、3.74 (m, 2H)、3.99 (t, 2H)、5.76 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、7.40 (t, $J=8.9$, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.99 (dd, $J=5.4$, 8.9, 2H); MS (ESI+) 541.2 (M+H) $^+$ 。

【0543】

[実施例133]

N-(3-シアノプロピル)-N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49-0.61 (m, 1

10

20

30

40

50

H)、0.90-1.09 (m, 3H)、1.68-1.81 (m, 2H) 2.35-2.42 (m, 1H) 2.59 (t, J=7.21 Hz, 2H)、3.16 (s, 3H)、3.45 (q, J=4.08 Hz, 2H)、3.66-3.84 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.55 Hz, 2H)、7.09 (s, 1H)、7.22 (t, J=3.20 Hz, 1H)、7.40 (t, J=8.95 Hz, 2H)、7.88 (s, 1H)、7.99 (dd, J=8.89, 5.42 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺、993 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 495 (M-H)⁻、991 (2M-H)⁻。

【0544】

[実施例134]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(5-ヒドロキシペンチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、アルキル化および鹼化により実施例8Gから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.61 (m, J=4.88 Hz, 1H) 0.82-0.93 (m, 1H) 0.97-1.04 (m, J=8.46 Hz, 2H) 1.21-1.48 (m, 6H) 2.36-2.43 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.32-3.35 (m, 2H) 3.44 (q, J=4.08 Hz, 2H) 3.55-3.75 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.45 Hz, 2H) 4.32 (t, J=5.10 Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.09 Hz, 1H) 7.36-7.44 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.95-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺。

【0545】

[実施例135]

4-{[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}ブタン酸

表題化合物は、実施例121の鹼化により調製できる。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (m, 1H) 0.89 (m, 1H) 1.00 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.29 (m, 2H) 2.38 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.45 (m, 2H) 3.68 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.58 Hz, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.24 (t, J=3.05 Hz, 1H) 7.41 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 8.00 (m, 2H) 12.10 (s, br, 1H); MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺。

【0546】

[実施例136]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキエチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、2-ヨードエチルベンゾエートを用いるアルキル化および得られたエステルの鹼化により実施例8Gから調製できる。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.59 (m, 1H) 0.85-0.91 (m, 1H) 0.96-1.04 (m, 2H) 2.30-2.34 (m, 1H) 3.19 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 1H) 3.43-3.47 (m, 2H) 3.47-3.54 (m, 1H) 3.56-3.65 (m, 1H) 3.77-3.84 (m, 1H) 3.99 (t, J=4.58 Hz, 2H) 4.90 (t, J=5.26 Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.20 Hz, 1H) 7.35-7.47 (m, 2H) 7.79 (s, 1H) 7.96-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 474 (M+H)⁺。

【0547】

[実施例 137]

N- [5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 8 に記載した手順と同様の手順に従って調製できる。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52-0.58 (m, 1H) 0.85-0.91 (m, 1H) 0.96-1.04 (m, 2H) 1.50-1.57 (m, 1H) 1.59-1.65 (m, 1H) 2.33-2.37 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.39-3.43 (m, 2H) 3.43-3.46 (m, 2H) 3.64-3.71 (m, 1H) 3.74-3.82 (m, 1H) 3.99 (t, J=4.58 Hz, 2H) 4.47 (t, J=5.04 Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.28 Hz, 1H) 7.35-7.45 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.97-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺.

10

【0548】

[実施例 138]

N- [5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(メチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、m-クロロ過安息香酸を用いる酸化により実施例 9A から調製できる。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.51-0.60 (m, 1H) 0.87-0.95 (m, 1H) 0.97-1.07 (m, 2H) 2.32-2.38 (m, 1H) 2.54 (d, J=6.51 Hz, 3H) 2.76-3.00 (m, 2H) 3.20 (d, J=3.25 Hz, 3H) 3.41-3.46 (m, 2H) 3.98 (t, J=4.55 Hz, 2H) 4.03-4.10 (m, 2H) 7.08 (d, J=3.04 Hz, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.35-7.43 (m, 2H) 7.87 (d, J=8.57 Hz, 1H) 7.95-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺.

20

【0549】

[実施例 139]

N- [5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルフィニル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 9A を調製するために使用したアルキル化、続いて実施例 138 を調製するために使用した酸化と同様の手順に従って、実施例 8G から調製できる。¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53-0.60 (m, 1H) 0.86-0.94 (m, 1H) 0.99-1.06 (m, 2H) 1.77-1.84 (m, 2H) 1.85 (s, 3H) 2.34-2.41 (m, 1H) 2.67-2.74 (m, 1H) 2.78-2.87 (m, 1H) 3.16 (s, 3H) 3.42-3.46 (m, 2H) 3.74-3.84 (m, 2H) 3.97-4.01 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.24 (t, J=3.64 Hz, 1H) 7.36-7.43 (m, 2H) 7.87 (d, J=4.99 Hz, 1H) 7.95-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 534.1 (M+H)⁺.

30

40

【0550】

[実施例 140]

N- [5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例 9 を調製するための方法と同様に実施例 8G から調製できる。¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53-0.59 (m, 1H) 0.88-0.94 (m, 1H) 0.99-1.10 (m, 2H) 1.83-1.93

50

(m, 2H) 2.33–2.39 (m, 1H) 2.94 (s, 3H) 3.15–3.22 (m, 5H) 3.42–3.48 (m, 2H) 3.72–3.87 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.55 Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.25 Hz, 1H) 7.34–7.45 (m, 2H) 7.87 (s, 1H) 7.95–8.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 550.1 (M+H)⁺。

【0551】

[実施例141]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルフィニル)エチル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例138を調製するための方法と同様に実施例8Gから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53–0.61 (m, 1H) 0.89–0.95 (m, 1H) 0.98–1.06 (m, 2H) 1.11–1.17 (m, 3H) 2.33–2.40 (m, 1H) 2.61–2.66 (m, 1H) 2.74–2.82 (m, 1H) 2.84–2.95 (m, 2H) 3.21 (d, J=4.12 Hz, 3H) 3.40–3.46 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.50 Hz, 2H) 4.03–4.09 (m, 2H) 7.09 (d, J=5.10 Hz, 1H) 7.21–7.25 (s, 1H) 7.35–7.44 (m, 2H) 7.89 (d, J=10.52 Hz, 1H) 7.96–8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺。

【0552】

[実施例142]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(エチルスルホニル)エチル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例9を調製するための方法と同様に実施例8Gから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55–0.60 (m, 1H) 0.90–0.96 (m, 1H) 0.98–1.10 (m, 2H) 1.18 (t, J=7.43 Hz, 3H) 2.28–2.34 (m, 1H) 3.15 (q, J=7.45 Hz, 2H) 3.23 (s, 3H) 3.25–3.31 (m, 1H) 3.39–3.50 (m, 3H) 3.99 (t, J=4.50 Hz, 2H) 4.04–4.19 (m, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.22 (t, J=3.14 Hz, 1H) 7.36–7.44 (m, 2H) 7.89 (s, 1H) 7.97–8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 550.1 (M+H)⁺。

【0553】

[実施例143]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(エチルスルホニル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例9を調製するための方法と同様に実施例8Gから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53–0.61 (m, 1H) 0.89–0.94 (m, 1H) 1.00–1.06 (m, 2H) 1.18 (t, J=7.43 Hz, 3H) 1.82–1.91 (m, 2H) 2.33–2.39 (m, 1H) 3.05 (q, J=7.41 Hz, 2H) 3.12–3.20 (m, 5H) 3.44 (q, J=4.05 Hz, 2H) 3.72–3.87 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.50 Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.23 (t, J=3.14 Hz, 1H) 7.35–7.47 (m, 2H) 7.86 (s, 1H) 7.95–8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺。

【0554】

[実施例144]

10

20

30

40

50

N-〔5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-〔3-(エチルスルフィニル)プロピル〕メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例138を調製するための方法と同様に実施例8Gから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.53-0.60 (m, 1H) 0.87-0.94 (m, 1H) 0.97-1.06 (m, 2H) 1.09-1.18 (m, 3H) 1.75-1.87 (m, 2H) 2.34-2.40 (m, 1H) 2.53-2.66 (m, 2H) 2.69-2.82 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 3.44 (q, J=4.19 Hz, 2H) 3.74-3.87 (m, 2H) 3.99 (t, J=4.55 Hz, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.24 (t, J=3.14 Hz, 1H) 7.34-7.46 (m, 2H) 7.87 (d, J=6.18 Hz, 1H) 7.97-8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 548 (M+H)⁺。

10

【0555】

実施例145-158の化合物は、適切に試薬を選択して、実施例11-16に一般的に示した方法を用いて調製できる。

【0556】**[実施例145]**

N-〔5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.11-0.29 (m, 1H)、0.67-0.79 (m, 2H)、0.89-0.99 (m, 1H) 2.16-2.26 (m, 1H)、3.20 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、4.68-4.89 (m, 2H)、5.31 (dd, J=3.05, 1.98 Hz, 2H)、6.80 (d, J=8.85 Hz, 2H)、7.08-7.19 (m, 3H)、7.13 (s, 1H)、7.41 (t, J=8.93 Hz, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.97-8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 536 (M+H)⁺ 1071 (2M+H)⁺、1093 (2M+Na)⁺、MS (ESI-) m/z 534 (M-H)⁻、1069 (2M-H)⁻。

【0557】

30

[実施例146]

N-〔5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.58 (m, 1H)、0.82-0.89 (m, 1H)、0.92 (d, J=9.92 Hz, 3H)、0.97-1.06 (m, 2H)、1.00 (d, J=12.66 Hz, 3H)、1.29-1.52 (m, 1H)、1.63-1.84 (m, 1H) 2.35-2.43 (m, 1H)、3.04-3.18 (m, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.57-3.97 (m, 2H)、4.09 (s, 1H)、4.48 (dd, J=40.28, 6.10 Hz, 1H)、5.34 (dd, J=3.13, 1.45 Hz, 2H)、7.18 (q, J=3.05 Hz, 1H)、7.28 (d, J=9.61 Hz, 1H)、7.41 (t, J=8.93 Hz, 2H)、7.87 (s, 1H)、7.99-8.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 532 (M+H)⁺、549 (M+NH₄)⁺、554 (M+Na)⁻、590 (M+CH₃CN+NH₄)⁻、1066 (2M+H)⁺、MS (ESI-) m/z 530 (M-H)⁻。

40

【0558】**[実施例147]**

N-〔5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル〕-N-(5

50

ーヒドロキシペンチル) メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.50–0.61 (m, 1 H)、0.80–0.93 (m, 1 H)、0.98–1.07 (m, 2 H)、1.21–1.53 (m, 8 H) 2.38–2.45 (m, 1 H)、3.13 (s, 3 H)、3.56–3.82 (m, 2 H)、4.33 (t, $J=5.11$ Hz, 1 H)、5.34 (t, $J=2.90$ Hz, 2 H)、7.17 (t, $J=3.13$ Hz, 1 H)、7.26 (s, 1 H)、7.41 (t, $J=8.93$ Hz, 2 H)、7.87 (s, 1 H)、8.02 (dd, $J=9.08$, 5.42 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 502 (M+H) $^+$ 。

【0559】

10

[実施例148]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル] メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49–0.66 (m, 1 H)、0.84–0.91 (m, 1 H)、0.98–1.13 (m, 2 H)、1.46–1.61 (m, 2 H)、1.64–1.86 (m, 2 H) 2.36–2.43 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H)、3.09 (dd, $J=14.65$, 5.95 Hz, 2 H)、3.15 (s, 3 H)、3.60–3.79 (m, 2 H)、5.32–5.37 (m, 2 H)、7.17 (t, $J=3.13$ Hz, 1 H)、7.27 (s, 1 H)、7.42 (t, $J=8.93$ Hz, 2 H)、7.88 (s, 1 H)、8.02 (dd, $J=8.93$, 5.42 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 550 (M+H) $^+$ 、567 (M+NH $_4$) $^+$ 、608 (M+CH $_3$ CN+NH $_4$) $^+$ 、1121 (2M+Na) $^+$ 、MS (ESI-) m/z 548 (M-H) $^-$ 、1097 (2M-H) $^-$ 。

20

【0560】

[実施例149]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)エチル] メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.51–0.62 (m, 1 H)、0.84–0.93 (m, 1 H)、0.98–1.10 (m, 2 H)、1.51–1.82 (m, 3 H) 2.13–2.32 (m, 1 H) 2.36–2.43 (m, 1 H) 2.64–2.77 (m, 1 H) 2.95–3.10 (m, 1 H)、3.10–3.31 (m, 3 H)、3.15 (s, 3 H)、3.61–3.81 (m, 2 H)、5.28–5.44 (m, 2 H)、7.17 (t, $J=2.90$ Hz, 1 H)、7.27 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H)、7.42 (t, $J=8.93$ Hz, 2 H)、7.90 (d, $J=4.12$ Hz, 1 H)、8.02 (dd, $J=9.00$, 5.49 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 562 (M+H) $^+$ 、579 (M+NH $_4$) $^+$ 、584 (M+Na) $^+$ 、MS (ESI-) m/z 560 (M-H) $^-$ 、596/598 (M+Cl) $^-$ 、1121 (2M-H) $^-$ 。

30

40

【0561】

[実施例150]

N-{5-シクロプロピル-3-[(5,5- $^2\text{H}_2$)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル] メタンスルホンアミド

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.51–0.64 (m, 1 H)、0.82–0.92 (m, 1 H)、0.99–1.10 (m, 2 H)、1.48–1.63 (m, 2 H)、1.64–1.85 (m, 2 H) 2.34–2.44 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H)、3.05–3.12 (m, 2 H)、3.15 (s, 3 H)、3

50

. 60-3.80 (m, 2H)、7.13 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.41 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.88 (s, 1H) 8.02 (dd, J=8.89, 5.42 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 552 (M+H)⁺、569 (M+NH₄)⁺、610 (M+CH₃CN+NH₄)⁺、MS (ESI-) m/z 550 (M-H)⁻、1101 (2M-H)⁻。

【0562】

[実施例151]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.14-0.26 (m, 1H) 0.64-0.81 (m, 2H) 0.83-1.00 (m, 1H) 1.35 (d, J=4.75 Hz, 3H) 2.14-2.24 (m, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.69-4.88 (m, 2H) 5.70-5.78 (m, 1H) 6.76-6.84 (m, 2H) 7.07-7.15 (m, 3H) 7.26 (dd, J=4.75, 2.37 Hz, 1H) 7.36-7.47 (m, 2H) 7.77 (s, 1H) 7.95-8.07 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 550 (M+H)⁺。

【0563】

[実施例152]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.58 (m, 1H) 0.78-0.88 (m, 1H) 0.83 (dd, J=6.56, 4.88 Hz, 6H) 1.03 (dd, J=8.24, 1.98 Hz, 2H) 1.21-1.29 (m, 1H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.49 (d, J=1.53 Hz, 6H) 1.57-1.67 (m, 1H) 2.38-2.43 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.59-3.67 (m, 1H) 3.71-3.77 (m, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.40-7.44 (m, 2H) 7.88 (s, 1H) 8.00-8.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺。

【0564】

[実施例153]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.58 (m, 1H) 0.79-0.90 (m, 1H) 0.83 (dd, J=6.56, 5.49 Hz, 6H) 1.01 (t, J=7.40 Hz, 3H) 1.03-1.06 (m, 2H) 1.23-1.31 (m, 1H) 1.35-1.43 (m, 1H) 1.58-1.66 (m, 1H) 1.77-1.85 (m, 2H) 2.39-2.46 (m, 1H) 2.99 (t, J=7.32 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.60-3.67 (m, 1H) 3.72-3.79 (m, 1H) 7.37-7.42 (m, 2H) 7.51 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.02-8.08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺。

【0565】

[実施例154]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-プロピル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.57 (m, 1

10

20

30

40

50

H) 0.74–0.86 (m, 1H) 0.83 (dd, $J=6.49, 5.26$ Hz, 6H) 0.94–0.98 (m, 3H) 1.03 (dd, $J=8.39, 1.98$ Hz, 2H) 1.21–1.29 (m, 1H) 1.33–1.48 (m, 3H) 1.56–1.75 (m, 3H) 2.34–2.44 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.59–3.66 (m, 1H) 3.70–3.78 (m, 1H) 5.63–5.67 (m, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.38 (dd, $J=4.96, 2.67$ Hz, 1H) 7.40–7.46 (m, 2H) 7.89 (s, 1H) 7.98–8.10 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 528 (M+H)⁺。

【0566】

[実施例155]

N-[5-シクロプロピル-3-(5-エチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.51–0.57 (m, 1H) 0.79–0.86 (m, 1H) 0.83 (dd, $J=6.56, 5.04$ Hz, 6H) 0.92–0.96 (m, 3H) 1.03 (dd, $J=8.39, 1.98$ Hz, 2H) 1.21–1.43 (m, 2H) 1.58–1.75 (m, 3H) 2.38–2.43 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.59–3.79 (m, 2H) 5.61–5.64 (m, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.35–7.37 (m, 1H) 7.39–7.44 (m, 2H) 7.88 (s, 1H) 8.01–8.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺。

【0567】

[実施例156]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.83 (m, 7H) 1.02 (m, 2H) 1.27 (m, 1H) 1.37 (m, 1H) 1.62 (m, 1H) 2.40 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.62 (m, 1H) 3.74 (m, 1H) 5.34 (m, 2H) 7.18 (t, $J=3.13$ Hz, 1H) 7.26 (s, 1H) 7.41 (m, 2H) 7.88 (s, 1H) 8.02 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 486.1 (M+H)⁺。

【0568】

[実施例157]

4-{[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル] (メチルスルホニル) アミノ} ブタン酸

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (m, 1H) 0.85 (m, 1H) 1.03 (m, 2H) 1.61 (m, 2H) 2.22 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.67 (m, 2H) 5.34 (d, $J=2.44$ Hz, 2H) 7.19 (t, $J=2.44$ Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.41 (m, 2H) 7.87 (s, 1H) 8.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺。

【0569】

[実施例158]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (s, 1H)、0.85 (dd, $J=12.8, 18.0$, 1H)、0.94–1.12 (m, 2H)、1.

10

20

30

40

50

2.3-1.54 (m, 3H) 2.34 (td, $J=4.3, 8.5$, 1H)、3.20 (s, 3H)、3.40 (d, $J=11.0$, 1H)、3.51 (d, $J=5.6$, 1H)、3.52-3.67 (m, 1H)、3.81 (dt, $J=6.8, 13.7$, 1H)、5.67-5.86 (m, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.28 (d, $J=24.6$, 1H)、7.42 (t, $J=8.9$, 2H)、7.83 (s, 1H)、8.03 (dd, $J=5.5, 8.8$, 2H); MS (ESI+) m/z 474.0 (M+H)⁺、MS (ESI-) m/z 472.1 (M-H)⁻。

【0570】

[実施例159]

N-[3-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

10

実施例164 (0.040g、0.071mmol)、4-メトキシベンジルブロミド (0.012mL、0.086mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.012g、0.079mmol) および炭酸カリウム (0.022g、0.157mmol) のジメチルスルホキシド (1.0mL) 中混合物を16時間攪拌し、酢酸エチル中に希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィー (C8担体、0.1%トリフルオロ酢酸/水中10-100%アセトニトリル) により精製して、表題化合物を灰白色粉体であるトリフルオロ酢酸塩として得た (10mg、20%)。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.12-0.27 (m, 1H) 0.62-0.98 (m, 3H) 2.09-2.24 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.68-4.89 (m, 2H) 6.80 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 6.92 (s, 1H) 7.13 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 7.32-7.39 (m, 2H) 7.43 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.84-7.90 (m, 2H) 12.74 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H)⁺。

20

【0571】

[実施例160]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

30

5mL丸底フラスコ中、窒素下10℃で乾燥テトラヒドロフラン (1mL) 中の実施例8C (52.4mg、0.1mmol) を加えて透明溶液を得た。溶液を注射器によりクロロアセチルクロリド (8.01μL、0.100mmol) で滴下処理した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで5℃に冷却し、95%水素化ナトリウム (7.58mg、0.300mmol) で少しずつ処理した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、希薄HCl水溶液で処理してpH7にし、酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-40%酢酸エチルで溶離する12gシリカカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色粉体として得た (20mg、35%)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.16-0.27 (m, 1H) 0.65-0.82 (m, 2H) 0.85-1.00 (m, 1H) 2.15-2.25 (m, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.66-3.69 (m, 3H) 4.54 (s, 2H) 4.69-4.91 (m, 2H) 6.77-6.82 (m, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.10-7.16 (m, 2H) 7.37-7.45 (m, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.83-7.91 (m, 2H) 11.32 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 564 (M+H)⁺。

40

【0572】

[実施例161]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチル

50

ブチル) メタンスルホンアミド

実施例 161A

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-イソペンチルメチルスルホンアミド) ベンゾフラン-3-カルボキシイミドアミド

窒素でパージした 25 mL 丸底フラスコに、実施例 10F (200 mg、0.422 mmol)、氷酢酸 (4 mL)、ギ酸アンモニウム (133 mg、2.112 mmol) および 10% Pd-C (100 mg、0.094 mmol) を加えた。混合物を油浴中 120 °C で 2.5 時間加熱し、冷却し、珪藻土を通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルおよび水中に分配し、1 N NaOH 水溶液で pH を 12 に調節した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た (175 mg、91%)。MS (ESI+) m/z 458 (M+H)⁺。

10

【0573】

実施例 161B

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル) メタンスルホンアミド

2 mL マイクロ波管に、エタノール (0.5 mL) 中の実施例 161A (22.88 mg、0.05 mmol) およびエチルプロピオレート (5.60 μL、0.055 mmol) を加えて、黄色溶液を得た。管を密封し、窒素下 60 °C で 15 分間加熱した。混合物を冷却し、KOH (3.3 mg) のエタノール (0.5 mL) 中溶液を注射器により加えた。混合物を 80 °C で 16 時間加熱し、冷却し、濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィー (C8 担体、0.1% トリフルオロ酢酸/水中 10-100% アセトニトリル) により精製して、表題化合物を得た (7 mg 26%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52-0.58 (m, 1H) 0.83 (dd, J=6.56, 5.80 Hz, 6H) 0.84-0.91 (m, 1H) 0.95-1.02 (m, 2H) 1.22-1.32 (m, 1H) 1.34-1.43 (m, 1H) 1.57-1.66 (m, 1H) 2.35-2.42 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.60-3.67 (m, 1H) 3.70-3.78 (m, 1H) 6.41 (s, 1H) 7.13-7.17 (m, 1H) 7.38 (t, J=8.77 Hz, 2H) 7.73 (s, 2H) 7.89 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 12.86 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 510 (M+H)⁺。

20

30

【0574】

[実施例 162]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(3-メチルブチル) メタンスルホンアミド

実施例 160 における手順と同様の手順に従って、実施例 10F (95 mg、0.2 mmol) をクロロアセチルクロリド (17.62 μL、0.220 mmol) および 95% 水素化ナトリウム (15.16 mg、0.600 mmol) で処理した。ヘキサン中 0-40% 酢酸エチルで溶離する 12 g シリカカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色粉体として得た (24 mg、21%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52-0.63 (m, 1H) 0.83 (dd, J=6.56, 5.49 Hz, 6H) 0.87-0.95 (m, 1H) 0.98-1.04 (m, 2H) 1.21-1.30 (m, 1H) 1.34-1.43 (m, 1H) 1.56-1.68 (m, 1H) 2.38-2.43 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.56-3.79 (m, 2H) 4.57 (s, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.39-7.45 (m, 2H) 7.86-7.90 (m, 2H) 7.89 (s, 1H) 11.34 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 514 (M+H)⁺。

40

【0575】

50

[実施例 163]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 10 (20.57 mg、0.05 mmol) および N-クロロスクシンイミド (13.35 mg、0.100 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中混合物を、密封管中 70℃ で 30 分間加熱し、次いで周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水中に分配した。濃ピンク色有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィー (C8 担体、0.1% トリフルオロ酢酸/水中 10-100% アセトニトリル) により精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (5 mg、16%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.65-0.74 (m, 2H) 0.90-1.05 (m, 2H) 2.19-2.37 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 7.20 (s, 1H) 7.31-7.42 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.80-7.92 (m, 2H) 9.29 (s, 1H) 13.68 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺。

10

【0576】

[実施例 164]

N-[3-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例 10 (123 mg、0.3 mmol) および N-クロロスクシンイミド (42.1 mg、0.315 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) と N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) との溶媒混合物中混合物を、72 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中 1-6% メタノールで溶離する 24 g シリカカートリッジ上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、生成物混合物の一部を分離した。次いで物質を逆相クロマトグラフィー (C8 担体、0.1% トリフルオロ酢酸/水中 10-100% アセトニトリル) により精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (55 mg、28%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.62-0.78 (m, 2H) 0.92-1.08 (m, 2H) 2.24-2.36 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 7.17 (s, 1H) 7.35 (t, J=8.82 Hz, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.86-7.91 (m, 2H) 9.32 (s, 1H) 12.77 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺。

20

30

【0577】

[実施例 165]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の実施例 10 (103 mg、0.25 mmol) および N-ブモスクシンイミド (66 mg、0.375 mmol) を 24 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して暗紫色固体を得た。粗製物を逆相クロマトグラフィー (C8 担体、0.1% トリフルオロ酢酸/水中 10-100% アセトニトリル) により精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (38 mg、22%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66-0.74 (m, 2H) 0.94-1.03 (m, 2H) 2.23-2.36 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 7.18 (s, 1H) 7.33-7.40 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.80-7.87 (m, 2H) 9.32 (s, 1H) 13.63 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570 (M+H)⁺。

40

【0578】

[実施例 166]

2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フェニル-1-ベン

50

ゾフラン-3-イル]-1H-イミダゾール

実施例 166A

3-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-6-アミン

丸底フラスコ中で、3-ヨード-6-ニトロ-2-フェニルベンゾフラン (3.65 g、10.0 mmol)、塩化アンモニウム (0.802 g、15.00 mmol) および鉄粉 (2.79 g、50.0 mmol) を合わせた。これに、テトラヒドロフラン/メタノール/水 (1:1:2 容量-容量、100 mL) の混合物を加えた。混合物を合計4時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を珪藻土を通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して、表題化合物 3.35 g (100%) を得た。

10

【0579】

実施例 166B

1-(3-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-6-イル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール

実施例 166A (0.40 g、1.194 mmol) をベンゼン (10 mL) に溶解した。この溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.021 g、0.064 mmol) およびヘキサン-2,5-ジオン (0.140 mL、1.194 mmol) を加えた。ディーン-スタークトラップおよび冷却器を装着し、混合物を油浴中 110°C で1時間還流した。反応混合物を水 (40 mL) と酢酸エチル (20 mL) との間で分配した。有機相を水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) し、真空で濃縮して、表題化合物 (0.5116 g、定量的) を粘着性黄色泡状物として得た。

20

【0580】

実施例 166C

6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フェニルベンゾフラン-3-カルボニトリル

実施例 166B (536 mg、1.30 mmol) を、丸底フラスコ中で亜鉛末 (3.16 mg、0.048 mmol)、シアン化亜鉛 (19.35 mg、0.165 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (13.07 mg、0.024 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (11.97 mg、0.013 mmol) および無水 N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) と合わせた。セプタムを装着し、窒素を反応混合物に5分間吹き込み、この時点で全ての気体ラインを除去し、密封フラスコを油浴中 100°C で90分間加熱した。フラスコを室温に冷却し、内容物を砂および珪藻土のベッドを通して真空濾過し、酢酸エチルで濯いだ。濾液を酢酸エチル (100 mL) と固体の重炭酸ナトリウムを充分に加えた水 (100 mL) との間で分配して、水溶液の pH を7または8にした。有機相を水 (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル(酢酸エチルおよびヘキサン)上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 0.315 g (78%) を淡黄色固体として得た。

30

【0581】

実施例 166D

2-(6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フェニルベンゾフラン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

実施例 166C (2.37 g、7.59 mmol) を、共にセプタで密栓した Claisen ヘッドおよび還流冷却器を装着した丸底フラスコ中、窒素下室温で亜リン酸ペンタスルフィド (0.209 g、0.941 mmol) を固体として合わせた。エチレンジアミン (51 mL、0.76 mmol) を注射器により加え、窒素を得られた緑色懸濁液に7分間吹き込んだ。気体ラインを窒素風船に置き換え、フラスコを油浴中 120°C で40分間浸した。反応混合物を濃縮し、残留物を激しく攪拌しながら水 (125 mL) でゆっくり希釈した。得られた固体を真空濾取し、ケーキを水 (75 mL) で洗浄し、次いで真空で乾燥して、表題化合物 (1.00 g、37%) を淡黄色固体として得、これは使用するに

40

50

十分な純度で単離された。

【0582】

実施例166E

2-[6-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フェニル-1-ベンゾフラン-3-イル]-1H-イミダゾール

実施例166D (37.4mg、0.105mmol) を、マイクロ波管中炭酸カリウム (40.1mg、0.290mmol)、ジアセトキシヨードベンゼン (38.0mg、0.118mmol) およびジメチルスルホキシド (1.5mL) と合わせた。得られた懸濁液を窒素下室温で終夜攪拌した。反応混合物を水 (40mL) と酢酸エチル (15mL) との間で分配した。有機相を水で洗浄し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲル (酢酸エチルおよびヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (9.4mg、25%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.02 (s, 6H) 5.83 (s, 2H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.36 (s, 1H) 7.41-7.54 (m, 3H) 7.69-7.75 (m, 2H) 7.85-7.93 (m, 2H) 12.46 (s, 1H); MS (DCI+) m/z 354.2 (M+H)⁺。

10

【0583】

[実施例167]

N-{5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-[4-(1-フェニルビニル)フェニル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

20

5mLマイクロ波管に、テトラヒドロフラン (1.5mL) および水 (0.5mL) 中の実施例18P (120mg、0.158mmol)、1-フェニルビニル硼酸 (40mg、0.237mmol)、1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (5.13mg、7.88μmol) およびリン酸カリウム (66.9mg、0.315mmol) を加えた。混合物を窒素で5分間スパーキングし、容器を密封し、50℃で4時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルと水で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中1-3%メタノールで溶離する12gシリカカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (49mg、55%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.51-0.59 (m, 1H) 0.78-0.87 (m, 7H) 0.96-1.02 (m, 2H) 1.23-1.32 (m, 1H) 1.34-1.45 (m, 1H) 1.56-1.68 (m, 1H) 2.37-2.43 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.60-3.69 (m, 1H) 3.70-3.80 (m, 1H) 5.53 (s, 1H) 5.61 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.29-7.45 (m, 8H) 7.88 (s, 1H) 7.92 (d, J=8.46Hz, 2H) 12.44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H)⁺。

30

【0584】

[実施例168]

N-[5-シクロプロピル-2-{4-[(1E)-ヘキサ-1-エン-1-イル]フェニル}-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

40

実施例168A

N-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-(メチルスルホニル)ブチル)メタンスルホンアミド

実施例18M (440mg、0.881mmol)、実施例6B (405mg、1.3332mmol) および炭酸カリウム (195mg、1.41mmol) のジメチルスルホキシド (6mL) 中混合物を、50℃で24時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチ

50

ルと水とで分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中2-4%メタノールで溶離する40gシリカカートリッジ上で精製して、表題化合物を得た(335mg、60%)。MS (ESI+) m/z 566 (M+H)⁺。

【0585】

実施例168B

N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-(メチルスルホニル)ブチル)メタンスルホンアミド

実施例168A(300mg、0.473mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(8.00mL)を、50mL圧力瓶中で炭素担持20%水酸化パラジウム、加水(60.0mg、0.427mmol)に加え、混合物を30psi水素下32時間攪拌した。混合物をナイロンメンブレンを通して濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで繰り返し洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中2-5%メタノールで溶離するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た(0.193g、68%)。MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺。

【0586】

実施例168C

4-(5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-(N-(4-(メチルスルホニル)ブチル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-2-イル)フェニル1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネート

実施例168B(190mg、0.349mmol)、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホニルフルオリド(116mg、0.384mmol)および炭酸カリウム(62.8mg、0.454mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中混合物を、2時間攪拌し、酢酸エチルと水とで分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固体をヘキサンで摩砕し、濾過して、表題化合物を固体として得た(275mg、95%)。MS (ESI+) m/z 826 (M+H)⁺。

【0587】

実施例168D

N-[5-シクロプロピル-2-{4-[(1E)-ヘキサ-1-エン-1-イル]フェニル}-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

5mLマイクロ波管に、テトラヒドロフラン(1.5mL)および水(0.5mL)中の実施例168C(83mg、0.10mmol)、(E)-2-(ヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.036mL、0.150mmol)、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(6.52mg、10.00μmol)およびリン酸カリウム(42.5mg、0.200mmol)を加えた。混合物を窒素で5分間スパーキングし、密封し、50℃で2時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中1-3%メタノールで溶離する12gシリカカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を灰白色固体として得た(41mg、67%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48-0.57(m, 1H) 0.79-0.85(m, 1H) 0.89(t, J=7.21Hz, 3H) 0.95-1.02(m, 2H) 1.28-1.36(m, 2H) 1.38-1.47(m, 2H) 1.51-1.60(m, 2H) 1.66-1.79(m, 2H) 2.16-2.24(m, 2H) 2.34-2.39(m, 1H) 2.90(s, 3H) 3.04-3.12(m, 2H) 3.14(s, 3H) 3.63-3.76(m, 2H) 6.39-6.43(m, 2H) 7.04(s

10

20

30

40

50

, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.47 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.84 (s, 1H) 12.37 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 610 (M+H)⁻。

【0588】

[実施例169]

N-[2-(4-アニリノフェニル)-5-シクロプロピル-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)ブチル]メタンスルホンアミド

5 mL マイクロ波管中に、ベンゾトリフルオリド (2.5 mL) および tert-ブタノール (0.5 mL) 中の実施例168C (57.8 mg、0.070 mmol)、アニリン (7.66 μL、0.084 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (3.34 mg、7.00 μmol)、酢酸パラジウム (II) (1.572 mg、7.00 μmol) および炭酸セシウム (27.4 mg、0.084 mmol) を加えた。混合物を窒素で5分間スパーキングし、密封し、マイクロ波 (Personal Chemistry, Emrys Creator, 300 W) により130℃で30分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水とで分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン中1-3%メタノールで溶離する12 g シリカカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た (18 mg、42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.47-0.58 (m, 1H) 0.78-0.86 (m, 1H) 0.91-1.03 (m, 2H) 1.51-1.62 (m, 2H) 1.67-1.80 (m, 2H) 2.35-2.41 (m, 1H) 2.91 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 2H) 3.15 (s, 3H) 3.63-3.79 (m, 2H) 6.92 (t, J=7.26 Hz, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.09 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.13-7.18 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 3H) 7.76 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.79 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 12.32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 619 (M+H)⁺。

【0589】

[実施例170]

N-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

実施例170A

2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-アミン

メチル2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート (1.0 g、2.68 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) およびメタノール (12 mL) に溶解した。塩化アンモニウム (0.21 g、4.02 mmol) および鉄粉 (0.6 g、10.71 mmol) を加え、続いて水 (4 mL) を加えた。得られた混合物を1時間加熱還流し、濾過し、加熱メタノールで洗浄した。溶媒を真空で除去して、暗茶褐色油状物を得た。油状物を酢酸エチル100 mLに再度溶解し、水100 mLで洗浄した。水層を酢酸エチル100 mLで逆抽出し、合わせた有機抽出物を10%塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過し、溶媒を真空で除去して、黒色油状物を得た。油状物を5:1ヘキサン:酢酸エチル600 mL および3:1ヘキサン:酢酸エチル300 mLで溶離した50 g シリカゲルカラムにより精製して、表題化合物を黄褐色固体として得た、0.6 g、65%。

【0590】

実施例170B

メチル2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

メチル 6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-3-カルボキシレート (0.6 g、1.75 mmol) をジクロロメタンに溶解した。ピリジン (0.71 mL、8.74 mmol) およびメタンスルホンクロリド (0.27 mL、3.5 mmol) を加え、得られた黄オレンジ色溶液を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、油状残留物を得た。油状物を酢酸エチル 100 mL および 10% HCl 水溶液 25 mL に再度溶解した。層を分離し、有機層を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液および 10% 塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過し、溶媒を真空で除去して、灰白色固体を得た、0.65 g、88%。

【0591】

実施例 170C

メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート (0.65 g、1.5 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解し、炭酸カリウム (0.26 g、1.85 mmol) および 4-メトキシベンジルブロミド (0.27 mL、1.85 mmol) で順次処理した。スラリー液を攪拌し、70℃で 3 時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮して、糊状固体を得た。残留物を酢酸エチル 100 mL に溶解し、1N H₃PO₄ 水溶液および 10% 塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過し、溶媒を真空で除去して、黄色油状物を得た、0.8 g。

【0592】

実施例 170D

N-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

メチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート (0.8 g、1.48 mmol) を、氷浴中で冷却したテトラヒドロフランに溶解し、テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウム (1.0M、1.48 mL) で処理した。得られた溶液を室温で 45 分間攪拌した。反応物を水 0.3 mL、15% NaOH 水溶液 0.3 mL および水 0.6 mL でクエンチし、15 分攪拌し、デカント除去した。固体を酢酸エチルで洗浄し、酢酸エチル 100 mL で希釈し、1N H₃PO₄ 水溶液、10% 重炭酸ナトリウム水溶液および 10% 塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過し、溶媒を真空で除去して、油状残留物を得た、0.68 g、90%。

【0593】

実施例 170E

N-(2-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミル-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

N-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド (0.68 g、1.32 mmol) をジクロロメタンに溶解した。N-メチルモルホリンオキシド (0.23 g、1.99 mmol)、4A モレキュラーシーブス (0.7 g) および最後に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (0.023 g、0.066 mmol) を加えた。得られた黒色スラリー液を室温で 60 分間攪拌した。反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、洗液が透明になるまで固体をジクロロメタンで洗浄した。合わせたジクロロメタン洗液を乾燥 10 g シリカゲルカートリッジに導入し、生成物が溶離しなくなるまでカラムを酢酸エチルで溶離した。溶媒を真空で除去して、黄褐色固体を得た、0.65 g、96%。

【0594】

実施例 170F

10

20

30

40

50

N-〔3-〔4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル〕-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル〕-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

N-(2-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミル-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド (0.65 g、1.27 mmol) をジクロロメタンに溶解し、粉体の4Aモレキュラーシーブス (0.7 g) を加えた。スラリー液を氷浴中0℃に冷却し、エチレンジアミン (0.1 mL、1.4 mmol) を滴下添加して処理した。得られたスラリー液を窒素下30分間攪拌し、次いで固体のN-ブロモスクシンイミドを一度に加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタン100 mLで希釈し、珪藻土を通して濾過した。有機濾液を10%重炭酸ナトリウム水溶液、10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過し、溶媒を真空で除去して、泡状固体を得 (0.54 g、77%)、これを真空中に24時間置いた。表題化合物を精製せずに使用した。

【0595】

実施例170G

N-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-イソプロポキシ-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

N-(3-〔4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル〕-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド (0.54 g、0.98 mmol) をジメチルスルホキシド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.15 g、1.08 mmol) およびヨードベンゼンジアセテート (0.35 g、1.08 mmol) で処理した。最初の黄色溶液が、ヨードベンゼンジアセテートを加えて15分以内で、赤みがかった茶褐色溶液に変色した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル50 mLおよび10%重炭酸ナトリウム水溶液50 mLと共に20分間攪拌し、層を分離し、水層をさらに酢酸エチル50 mLで抽出した。合わせた有機抽出物を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (固体) で脱水し、濾過した。溶媒を真空で除去して、オレンジ色油状残留物を得、これを逆相HPLCにより精製して、灰白色固体を得た。40 mg、7.4%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (d, 6H) 3.13 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 4.37-5.02 (m, 3H) 6.73-6.92 (m, 2H) 7.06-7.22 (m, 4H) 7.22-7.41 (m, 4H) 7.79-7.98 (m, 2H) 12.37 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 550.2 (M+H)⁺, MS (ESI-) m/z 548.1。

【0596】

[実施例171]

N-{5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ベンゾフラン-6-イル}-N-(3-メチルブチル)メタンスルホンアミド

(E)-3-(2, 2-ジメチルヒドラゾノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (9.48 mg、0.056 mmol) および酢酸アンモニウム (174 mg、2.255 mmol) の酢酸 (450 μL) 中混合物に、窒素下固体のN-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミルベンゾフラン-6-イル)-N-イソペンチルメタンスルホンアミド (50 mg、0.113 mmol、Kamitori Y. ら、J. Organic Chemistry、1988年; 53巻: 129-135頁に記載した通りに調製した) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を80℃で18時間加熱した。TLC (SiO₂、2%酢酸エチル/CH₂Cl₂) は、トリフルオロアシルヒドラゾン試薬が残っていないことを示したので、さらに(E)-3-(2, 2-ジメチルヒドラゾノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (9.48 mg、0.056 mmol) を加え、混合物を80℃で加熱し続けた。27時間後、

さらに (E) - 3 - (2, 2 - ジメチルヒドラゾノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オン (9. 48 mg, 0. 056 mmol) を加え、混合物を 80 °C で終夜加熱した。合計 42 時間後、LCMS は、出発物に対する生成物の比が約 1 : 1 であることを示した。琥珀 - 茶褐色反応物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) を加えた。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) で洗浄し、有機相を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ 中 2 % から 3 % 酢酸エチルのステップ勾配で溶離する SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (Alltech Extra-*Clean* (商標) カラム、10 g ベッド) により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た (7. 2 mg, 0. 013 mmol, 11 %)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0. 53 - 0. 61 (m, 1H)、0. 80 - 0. 90 (m, 1H)、0. 83 (t, J = 6. 18 Hz, 6H)、0. 97 - 1. 02 (m, 2H)、1. 22 - 1. 31 (m, 1H)、1. 34 - 1. 44 (m, 1H)、1. 54 - 1. 69 (m, 1H) 2. 35 - 2. 44 (m, 1H)、3. 14 (s, 3H)、3. 61 - 3. 79 (m, 2H)、7. 09 (s, 1H)、7. 35 (t, J = 8. 93 Hz, 2H)、7. 90 (s, 1H)、7. 92 (dd, J = 8. 47, 5. 72 Hz, 2H)、8. 01 (s, 1H)、13. 13 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 550 (M+H)⁺、1099 (2M+H)⁺; MS (ESI-) *m/z* 548 (M-H)⁻、1097 (2M-H)⁻。

10

【0597】

[実施例 172]

20

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

実施例 172A

5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (N - イソペンチルメチルスルホンアミド) ベンゾフラン - 3 - カルボキシイミドアミド

窒素でパージした 25 mL 丸底フラスコ中、(Z) - 5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N' - ヒドロキシ - 6 - (N - イソペンチルメチルスルホンアミド) ベンゾフラン - 3 - カルボキシイミドアミド (200 mg, 0. 422 mmol) を氷酢酸 (4 mL) に溶解し、ギ酸アンモニウム (133 mg, 2. 112 mmol) および 10 % Pd - C (100 mg, 0. 094 mmol) を加えた。混合物を油浴中 120 °C で 2. 5 時間加熱した。TLC (SiO₂, 5 % メタノール / CH₂Cl₂) は、反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) 545 を通して濾過し、さらに酢酸エチルで洗浄し、回転蒸発により濾液を濃縮した。アミジン酢酸塩を H₂O (25 mL) および酢酸エチル (50 mL) に溶解し、1 N NaOH 水溶液で pH を調節し、混合物を 10 分間攪拌し、必要に応じて水溶液の pH を約 12 に再度調節した。有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、CH₂Cl₂ / ヘキサンで共蒸留する回転蒸発により濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た (175 mg)。物質は分析的 HPLC により 84 % 純度であった。MS (ESI+) *m/z* 458 (M+H)⁺、915 (2M+H)⁺; MS (ESI-) *m/z* 456 (M-H)⁻。

30

40

【0598】

実施例 172B

N - [5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル] - N - (3 - メチルブチル) メタンスルホンアミド

5 mL 丸底フラスコ中、5 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (N - イソペンチルメチルスルホンアミド) ベンゾフラン - 3 - カルボキシイミドアミド (34 mg, 0. 061 mmol) および炭酸水素カリウム (18. 30 mg, 0. 183 mmol) のテトラヒドロフラン (500 μL) および H₂O (125 μL) 中混合物を

50

、Teflon製ジョイントスリーブを有するガラス製共栓付き冷却器下、油浴中75℃で加熱還流した。クロロアセトン(6.53mg、0.067mmol)のテトラヒドロフラン(125μL)中溶液を、還流下反応混合物に15分かけて滴下添加した。還流状態で7時間後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(25mL)で希釈し、H₂O(10mLで2回)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。残留物をアセトニトリル1mLおよびH₂O中0.1%トリフルオロ酢酸1mLに溶解し、95:5H₂O中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルから25:75H₂O中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルの30分勾配、次いで20mL/分で10分から100%CH₃CNで溶離するRP-C₁₈HPLC(Waters Prep LC、Nova-Pak HR C₁₈ 6μm 40x100mm Prep Pakカートリッジを有する40mm Module)により精製した。純粋な画分を回転蒸発により濃縮し、真空ポンプ上で乾燥して、表題化合物を白色固体として得た(20mg、0.033mmol、53%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.58-0.65(m, 1H)、0.83(t, J=6.56Hz, 6H)、0.91-0.96(m, 1H)、0.98-1.05(m, 2H)、1.21-1.31(m, 2H)、1.34-1.43(m, 1H)、1.57-1.68(m, 1H) 2.37(d, J=0.92Hz, 3H) 2.38-2.43(m, 1H)、3.15(s, 3H)、3.60-3.68(m, 1H)、3.72-3.80(m, 1H)、7.12(s, 1H)、7.41(t, J=8.85Hz, 2H)、7.61(s, 1H)、7.66(dd, J=8.70, 5.34Hz, 2H)、7.99(s, 1H); MS(ESI+) m/z 496(M+H)⁺、991(2M+H)⁺; MS(ESI-) m/z 494(M-H)⁻、530/532(M+Cl)⁻、608(M+トリフルオロ酢酸-H)⁻。

【0599】

[実施例173]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド

実施例145(139mg、0.234mmol)およびペンタメチルベンゼン(350mg、2.336mmol)を、窒素下無水CH₂Cl₂(2mL)に溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(1mL)を滴下添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物をトルエン(50mL)で希釈し、回転蒸発によりトリフルオロ酢酸を共沸させて濃縮した。残留物を高真空で乾燥した。残留物を、CH₂Cl₂(ペンタメチルベンゼンおよびp-メトキシベンジルペンタメチルベンゼンを溶離した)、続いて3%酢酸エチル/CH₂Cl₂から5%酢酸エチル/CH₂Cl₂のステップ勾配で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Cleanカラム、10gベッド)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(95mg、0.225mmol、96%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.63-0.72(m, 2H)、0.98-1.05(m, 2H) 2.27-2.35(m, 1H)、3.06(s, 3H)、5.33(d, J=3.20Hz, 2H)、7.14(t, J=3.13Hz, 1H)、7.36(s, 1H)、7.40(t, J=8.93Hz, 2H)、7.63(s, 1H)、8.02(dd, J=9.00, 5.49Hz, 2H)、9.33(s, 1H); MS(ESI+) m/z 416(M+H)⁺、438(M+Na)⁺; MS(ESI-) m/z 414(M-H)⁻。

【0600】

[実施例174]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

実施例49(50mg、0.104mmol)およびアジドトリメチルシラン(29.

2 μ L、0.209 mmol)の無水トルエン(500 μ L)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(100 μ L)中溶液に、窒素下ジ-n-ブチルスズオキシド(2.65 mg、10.45 μ mol)を加え、薄黄色溶液を油浴中115℃で24時間加熱した。反応物を室温に冷却し、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥した。粗製物を10%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Clean(商標)カラム、5gベッド)により精製して、表題化合物を黄色固体として得た(18 mg、0.034 mmol、33%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.46–0.59 (m, 1H)、0.82–0.91 (m, 1H)、0.91–1.04 (m, 2H)、1.82–1.99 (m, 2H) 2.34–2.42 (m, 1H) 2.88–3.03 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.69–3.85 (m, 2H)、7.09 (s, 1H)、7.15–7.26 (m, 1H)、7.33 (t, J=8.89 Hz, 3H)、7.88 (s, 1H)、8.02 (dd, J=8.84, 5.48 Hz, 2H)、12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺、1043 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 520 (M-H)⁻、1041 (2M-H)⁻。

【0601】

[実施例175]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

実施例176(27.9 mg、0.055 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(11.64 mg、0.068 mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(9.23 μ L、0.060 mmol)の混合物を、窒素下無水ジオキサン(700 μ L)中115℃で30分間還流した。反応物を室温に冷却し、CH₂Cl₂(50 mL)およびH₂O(10 mL)で希釈し、1N HCl水溶液でpHをpH約3に調節した。層を分離し、有機相をH₂O(25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して固体を得た(27 mg)。粗製物を3%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Clean(商標)カラム、10gベッド)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(17 mg、0.031 mmol、57%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49–0.62 (m, 1H)、0.85–0.92 (m, 1H)、0.96–1.03 (m, 2H)、1.73–1.85 (m, 2H) 2.34–2.44 (m, 1H) 2.54–2.63 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.63–3.85 (m, 2H)、7.10 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.34 (t, J=8.95 Hz, 3H)、7.88 (s, 1H)、8.01 (dd, J=8.89, 5.42 Hz, 2H)、12.13 (s, 1H)、12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺、560 (M+Na)⁺、1075 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 536 (M-H)⁻、1073 (2M-H)⁻。

【0602】

[実施例176]

(1Z)-4-{[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル](メチルスルホニル)アミノ}-N'-ヒドロキシブタンイミドアミド

実施例49(50 mg、0.104 mmol)および水中50重量%ヒドロキシルアミン(1 mL、16.95 mmol)の混合物を、5 mLマイクロ波管に加えた。管をアルミニウム製セプタムクリンキャップで密封し、マイクロ波(Personal Chemistry, Emrys Creator, 300 W)中120℃で25分間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、H₂O(10 mLで2回)で洗浄した。水層を酢酸エチル(25 mL)で逆抽出し、合わせた有機抽出物をブライン

(10 mL) で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。粗製物を7%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Clean (商標) カラム、10 g ベッド)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(35 mg、0.066 mmol、63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50–0.65 (m, 1H)、0.78–0.88 (m, 1H)、0.93–1.07 (m, 2H)、1.54–1.79 (m, 2H)、1.92–2.08 (m, 2H) 2.33–2.44 (m, 1H)、3.15 (s, 3H)、3.57–3.79 (m, 2H)、5.25–5.37 (m, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.28–7.39 (m, 3H)、7.85 (s, 1H)、8.02 (dd, J=9.00, 5.53 Hz, 2H)、8.70 (s, 1H)、12.42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺、1023 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 510 (M-H)⁻、1021 (2M-H)⁻。

【0603】

[実施例177]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

5 mL 丸底フラスコ中、実施例176 (25 mg、0.049 mmol)、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (13.75 mg、0.073 mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (30.1 μL、0.195 mmol) の無水アセトニトリル (490 μL) 中溶液を窒素下25℃で2時間攪拌した。反応物を酢酸エチル (50 mL) およびH₂O (10 mL) で希釈し、1N HCl 水溶液でpHを約3に調節した。層を分離し、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。粗製物を5%から7.5%メタノール/CH₂Cl₂のステップ勾配で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Clean (商標) カラム、10 g ベッド)により精製して、表題化合物を黄色固体として得た(22 mg、0.039 mmol、80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50–0.62 (m, 1H)、0.81–0.91 (m, 1H)、0.94–1.04 (m, 2H)、1.73–1.89 (m, 2H) 2.34–2.42 (m, 1H) 2.56–2.66 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.66–3.85 (m, 2H)、7.10 (s, 1H)、7.35 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.40 (s, 2H)、7.90 (s, 1H)、7.95 (dd, J=8.08, 5.80 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 554 (M+H)⁺、1107 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 552 (M-H)⁻、1105 (2M-H)⁻。

【0604】

[実施例178]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

実施例178A

(Z)-N'-(1H-イミダゾール-1-カルボノチオイルオキシ)-4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンアミド)ブタンイミドアミド

実施例176 (69.3 mg、0.135 mmol) および1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (thiocarbonyldiimidazole) (38.1 mg、0.203 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.3 mL) 中溶液を、窒素下25℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチル (25 mL) を加え、混合物をH₂O (10 mLで2回) およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発によ

10

20

30

40

50

り濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得た（84 mg、0.135 mmol、100%）。

【0605】

実施例178B

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

(Z)-N'-(1H-イミダゾール-1-カルボノチオイルオキシ)-4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンアミド)ブタンイミドアミド (84 mg、0.135 mmol) を、窒素下無水テトラヒドロフラン (1.3 mL) に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (0.051 mL、0.405 mmol) を気密シリンジにより黄色溶液に滴下添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) およびメタノール (1 mL) を加え、混合物をH₂O (25 mLで2回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。残留物を4%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー (Alltech Extract-Clean (商標) カラム、10 g ベッド) により予め精製して黄色固体を得た (74 mg)。物質を1:1 (容量/容量) DMSO/メタノール2 mLに溶解し、95:5 H₂O中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルから25:75 H₂O中0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルの20分勾配、次いで20 mL/分で10分から100%アセトニトリルで溶離するRP-C₁₈ HPLC (Waters Prep LC, Nova-Pak HR C₁₈ 6 μm 40 x 100 mm Prep Pak カートリッジを有する40 mm Module) により精製した。純粋な画分を回転蒸発により濃縮し、真空中で乾燥して、表題化合物を白色固体として得た (19 mg、0.027 mmol、20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.69 (m, 1H)、0.90-1.08 (m, 3H)、1.75-1.91 (m, 2H) 2.34-2.42 (m, 1H) 2.57-2.65 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.65-3.88 (m, 2H)、7.13 (s, 1H)、7.40 (t, J=8.78 Hz, 2H)、7.71 (dd, J=7.48, 5.96 Hz, 2H)、7.79 (br s, 2H)、7.97 (s, 1H)、12.67 (s, 1H)、14.47 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 554 (M+H)⁺、1107 (2M+H)⁺。

【0606】

[実施例179]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

実施例179A

4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンアミド)ブタノイルクロリド

実施例89 (50 mg、0.100 mmol) を窒素下無水テトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、塩化オキサリル (0.044 mL、0.502 mmol) を無溶媒で1滴の無水N,N-ジメチルホルムアミドと共に加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を回転蒸発により濃縮し、無水トルエン (5 mLで2回) で共沸し、高真空で乾燥して、表題化合物を得た (51.9 mg、0.100 mmol、100%)。

【0607】

実施例179B

tert-ブチル 2-(4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンア

ミド) ブタノイル) ヒドラジンカルボキシレート

4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンアミド)ブタノイルクロリド(51.9mg、0.101mmol)を、窒素下無水テトラヒドロフラン(1mL)および無水CH₂Cl₂(1mL)に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン(0.035mL、0.201mmol)およびtert-ブチルカルバザート(16.28mg、0.121mmol)を加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル(50mL)を加え、混合物をH₂O(10mLで3回)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。粗製物を60:40酢酸エチル/CH₂Cl₂、続いて5%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュ

10

【0608】

実施例179C

N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-ヒドラジニル-4-オキソブチル)メタンスルホンアミド

tert-ブチル2-(4-(N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メチルスルホンアミド)ブタノイル)ヒドラジンカルボキシレート(40mg、0.065mmol)の無水CH₂Cl₂(0.5mL)中溶液を、窒素下0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)で処理した。反応物を25℃で1時間攪拌した。混合物を回転蒸発により濃縮し、残留物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、5%NaHCO₃水溶液(10mLで2回)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。粗製物を5%メタノール/CH₂Cl₂から10%メタノール/CH₂Cl₂のステップ勾配で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー(Alltech Extract-Clean(商標)カラム、5gベッド)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(16mg、0.031mmol、48%)。¹H

20

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50-0.64(m, 1H)、0.80-0.90(m, 1H)、0.92-1.08(m, 2H)、1.59-1.75(m, 2H) 2.02-2.17(m, 2H) 2.34-2.42(m, 1H)、3.15(s, 3H)、3.55-3.77(m, 2H)、4.12(d, J=4.12Hz, 2H)、7.08(s, 1H)、7.18(s, 1H)、7.28-7.43(m, 3H)、7.85(s, 1H)、8.02(dd, J=9.00, 5.53Hz, 2H)、8.93(t, J=3.36Hz, 1H)、12.41(s, 1H); MS(ESI+) m/z 512(M+H)⁺、1023(2M+H)⁺。

30

【0609】

実施例179D

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

N-(5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-(4-ヒドラジニル-4-オキソブチル)メタンスルホンアミド(13mg、0.025mmol)の無水CHCl₃(400μL)および無水テトラヒドロフラン(400μL)中溶液に、窒素下トルエン中20重量%ホスゲン(66.9μL、0.127mmol)を加え、混合物を油浴中85℃で30分間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、回転蒸発により濃縮して、白色固体を得た。粗製物を5%メタノール/CH₂Cl₂で溶離するSiO₂フラッシュクロマトグラフィー

40

50

ー (Alltech Extract-Clean (商標) カラム、5 g ベッド) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (10 mg、0.018 mmol、71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50–0.60 (m, 1H)、0.80–0.93 (m, 1H)、0.99 (d, J=8.57 Hz, 2H)、1.69–1.85 (m, 2H) 2.34–2.43 (m, 1H) 2.59–2.66 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、3.66–3.87 (m, 2H)、7.09 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.26–7.45 (m, 3H)、7.88 (s, 1H)、8.02 (dd, J=8.89, 5.53 Hz, 2H)、11.99 (br s, 1H)、12.41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺、1075 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 536 (M-H)⁻、1073 (2M-H)⁻。

10

【0610】

[実施例180]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例174に記載した手順と同様の手順を用いて、実施例133から調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.46–0.59 (m, 1H)、0.87–1.04 (m, 3H)、1.81–1.97 (m, 2H) 2.35–2.42 (m, 1H) 2.88–3.01 (m, 2H)、3.15 (s, 3H)、3.40–3.51 (m, 2H)、3.67–3.85 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.39 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.22 (t, J=2.87 Hz, 1H)、7.40 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.99 (dd, J=8.84, 5.48 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 540 (M+H)⁺、562 (M+Na)⁺、1079 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 538 (M-H)⁻、1077 (2M-H)⁻。

20

【0611】

[実施例181]

(1Z)-4-{[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]}(メチルスルホニル)アミノ}-N'-ヒドロキシブタンイミドアミド

30

表題化合物は、実施例176に記載した手順と同様の手順を用いて、実施例133から調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.52–0.65 (m, 1H)、0.83–0.93 (m, 1H)、0.95–1.09 (m, 2H)、1.53–1.78 (m, 2H)、1.92–2.07 (m, 2H) 2.34–2.42 (m, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.39–3.49 (m, 2H)、3.56–3.75 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.50 Hz, 2H)、5.30 (s, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.24 (t, J=3.20 Hz, 1H)、7.40 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.99 (dd, J=8.95, 5.48 Hz, 2H)、8.70 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺、1059 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 528 (M-H)⁻、564/566 (M+Cl)⁻、1057 (2M-H)⁻。

40

【0612】

[実施例182]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例175に記載した手順と同様の手順を用いて、実施例181から調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48–0.

50

6.1 (m, 1H)、0.89–0.96 (m, 1H)、0.96–1.06 (m, 2H)、1.71–1.83 (m, 2H) 2.35–2.42 (m, 1H) 2.55–2.64 (m, 2H)、3.15 (s, 3H)、3.41–3.49 (m, 2H)、3.64–3.82 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.17 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.40 (t, J=8.84 Hz, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.99 (dd, J=8.51, 5.58 Hz, 2H)、12.13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 556 (M+H)⁺、1111 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁻、1109 (2M-H)⁻。

【0613】

[実施例183]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例177に記載した手順と同様の手順を用いて、実施例181から調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49–0.62 (m, 1H)、0.88–0.95 (m, 1H)、1.00 (d, J=8.57 Hz, 2H)、1.74–1.88 (m, 2H) 2.34–2.42 (m, 1H) 2.63–2.72 (m, 2H) 3.15 (s, 3H)、3.41–3.50 (m, 2H)、3.69–3.79 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.45 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.40 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.99 (dd, J=8.89, 5.42 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺、1143 (2M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 570 (M-H)⁻、1141 (2M-H)⁻。

【0614】

[実施例184]

N-[5-シクロプロピル-3-(5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-オキサジアジン-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)プロピル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例178に記載した手順と同様の手順で、実施例181から調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48–0.62 (m, 1H)、0.87–0.94 (m, 1H)、1.00 (dd, J=7.92, 2.60 Hz, 2H)、1.74–1.89 (m, 2H) 2.34–2.43 (m, 1H) 2.56–2.65 (m, 2H)、3.14 (s, 3H)、3.44 (q, J=4.12 Hz, 2H)、3.66–3.78 (m, 2H)、3.99 (t, J=4.72 Hz, 2H)、7.10 (s, 1H)、7.41 (t, J=8.84 Hz, 2H)、7.62 (br s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.98 (dd, J=8.73, 5.48 Hz, 2H)、12.66 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 570 (M-H)⁻。

【0615】

[実施例185]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例8Dおよび11Dに記載した手順と同様の手順を用いて、実施例11Cから調製できる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57–0.71 (m, 1H)、0.87–0.97 (m, 1H)、0.97–1.05 (m, 2H)、1.34–1.59 (m, 4H) 2.34–2.43 (m, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.58–3.76 (m, 2H)、4.37 (t, 1H)、7.25 (

10

20

30

40

50

s, 1H)、7.42 (t, J=8.89 Hz, 2H)、7.92 (s, 1H)、7.96 (dd, J=8.84, 5.37 Hz, 2H)、12.78 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺、519 (M+NH₄)⁺、1020 (2M+NH₄)⁺。

【0616】

実施例186-189の化合物は、実施例1-5に記載した手順と同様の手順を用いて調製できる。

【0617】

[実施例186]

N-[5-シクロプロピル-3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.11-0.26 (m, 1H) 0.67-0.75 (m, 2H) 0.81-0.94 (m, 1H) 2.14 (s, 6H) 2.17-2.31 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 4.68-4.92 (m, 2H) 6.80 (d, J=8.82 Hz, 2H) 6.95 (s, 1H) 7.13 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.28-7.35 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 7.90-8.19 (m, 2H) 11.91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 560 (M+H)⁺。

【0618】

[実施例187]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.56 (m, 1H) 0.86 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 1.45 (m, 4H) 2.22 (s, 1.5H) 2.26 (s, 1.5H) 2.39 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 3.37 (m, 2H) 3.67 (m, 2H) 4.37 (t, J=5.15 Hz, 1H) 6.85 (s, 0.5H) 7.03 (s, 0.5H) 7.06 (s, 0.5H) 7.09 (s, 0.5H) 7.32 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 12.09 (s, 0.5H) 12.19 (s, 0.5H); MS (ESI+) m/z 498.1 (M+H)⁺。

【0619】

[実施例188]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.19-0.41 (m, 1H) 0.64-1.02 (m, 2H) 2.18-2.32 (m, 2H) 2.37 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.67-4.79 (m, 1H) 4.81-4.97 (m, 1H) 6.80 (d, J=8.82 Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.07-7.25 (m, 2H) 7.33-7.49 (m, 2H) 7.54-7.74 (m, 3H) 7.92 (s, 1H) 14.47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 546.1 (M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 544.1 (M-H)⁻。

【0620】

[実施例189]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (s, 2H)、0.

9.8 (s, 2H) 2.22 (s, 3H)、3.20 (s, 3H)、3.42–3.55 (m, 2H)、3.61 (dd, $J=5.7$, 13.8, 1H)、3.88 (dq, $J=6.9$, 20.9, 1H)、4.91 (t, $J=5.3$, 1H)、6.85 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、7.11 (d, $J=11.9$, 1H)、7.33 (dd, $J=5.5$, 12.4, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.91–8.26 (m, 2H)、12.13 (d, 1H); MS (ESI+) m/z 470.0 (M+H)⁺; MS (ESI-) m/z 468.1 (M-H)⁻。

【0621】

[実施例190]

N-[5-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ベンゾフラン-6-イル]-N-[(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]メタンスルホンアミド

表題化合物は、実施例7Bおよび実施例1Oから調製できる。実施例7Bは、ピリジン/トリフェニルホスフィン/臭素を用いて対応するブロミドに変換し、ブロミドを上記したアルキル化条件下で実施例1Oと反応させ、アルキル化生成物を実施例7Hに記載した手順と同様の手順に従って脱ベンジル化して、表題化合物を得ることができる。¹H NMR (トリフルオロ酢酸塩) (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.40–0.63 (m, 1H) 0.76–1.08 (m, 2H) 2.18–2.37 (m, 2H) 3.28 (s, 3H) 4.76–5.02 (m, 2H) 5.93 (s, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.40 (t, $J=9.01$ Hz, 2H) 7.67 (dd, $J=8.82$, 5.52 Hz, 2H) 7.79–7.92 (m, 2H) 7.93 (s, 1H) 11.24 (s, 1H)、14.63 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 509.0 (M+H)⁺。(ESI-) m/z 507.1 (M-H)⁻

【0622】

[実施例191]

3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド

実施例191A

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

再封可能な Schlenk 管中、実施例19C (2.01 g、6.63 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (1.85 g、7.29 mmol) および酢酸カリウム (1.95 g、19.9 mmol) の乾燥ジオキサン (33 mL) 中懸濁液を30分間窒素スパーキングすることにより脱気した。混合物を1,1-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセンパラジウム(II)クロリドジクロロメタン錯体 (108 mg、0.13 mmol) で処理し、続いてさらに5分間脱気した。Schlenk 管を密封し、混合物を100°Cで18時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。暗茶褐色溶液を水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、3-メルカプトプロピルシリカゲルと共に1時間攪拌した。次いで混合物を Darco G-60 で処理し、珪藻土を通して濾過した。真空中濃縮して琥珀色油状物を得、これをトルエンと共に真空中濃縮して、残ったピナコールを除去した。これらの手順により油状物が得られ、これは高真空中にポンピングすると固化した。これらの手順により、表題化合物 (2.98 g、>90%) を薄茶褐色固体として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 350 (26)、351 (100, M+H)⁺、352 (18)。

【0623】

実施例191B

メチル3-(2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

実施例191A (2.32 g、6.62 mmol)、メチル3-ヨード-4-メチルベ

10

20

30

40

50

ンゾエート (1.83 g、6.62 mmol)、フッ化セシウム (2.01 g、13.25 mmol) および $[(t\text{-ブチル})_2\text{PCl}]_2\text{PdCl}_2$ (PXPd、108 mg、0.20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (33 mL) 中懸濁液を、90 °C で 18 時間加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水 (3 回) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、3-(メルカプトプロピル) シリカゲルと共に 1 時間攪拌した。真空中で濃縮して茶褐色油状物を得、これをヘキサン中 10-60% 酢酸エチルで溶離する 220 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。得られた固体をエーテル-ヘキサンで摩砕し、濾取した。真空オーブン中 50 °C で 18 時間乾燥した後、これらの手順により、表題化合物 (1.43 g、58%) を白色固体として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 373 (100、M+H)⁺、374 (23)。

10

【0624】

実施例 191C

メチル 3-(3-ヨード-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

実施例 191B (1.43 g、3.84 mmol) のジクロロメタン (38 mL) およびアセトニトリル (5 mL) 中溶液を、N-ヨードスクシンイミド (1.04 g、4.61 mmol) で処理し、続いて室温で 2 時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、これに固体の亜硫酸ナトリウム加えると、直ちに赤ヨウ素色が消えた。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空中で濃縮して白色固体を得、これをジクロロメタン中 0-20% 酢酸エチルで溶離する 330 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により表題化合物 (1.84 g、94%) を白色固体として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 499 (100、M+H)⁺、500 (23)。

20

【0625】

実施例 191D

メチル 3-(2-(4-メトキシフェニル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

マイクロ波管中、実施例 191C (624 mg、1.25 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル (41 mg、0.10 mmol) のジオキサソ (7.0 mL) 中溶液を、窒素スパーキングにより 30 分間脱気した。混合物をトリエチルアミン (1 mL-過剰) で処理し、続いてさらに 5 分間脱気し、次いでビス (アセトニトリル) パラジウム (II) クロリド (13 mg、0.050 mmol) およびピナコールボラン (273 μL、240 mg、1.88 mmol) を加えた。マイクロ波管を密封し、混合物を 110 °C で 2 時間加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、3-(メルカプトプロピル) シリカゲルと共に 1 時間攪拌した。濾過し、真空中で濃縮して油状物を得、これをジクロロメタン中 0-16% 酢酸エチルで溶離する 120 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、約 3 mol% の 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニルを含む表題化合物 (644 mg、約 90%) を白色固体として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 498 (22)、499 (100、M+H)⁺、500 (29)。

30

40

【0626】

実施例 191E

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール

水素化ナトリウム (油中 60% の 3.08 g、1.85 g、77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (80 mL) 中懸濁液を、0 °C にてイミダゾール (5.00 g、73.4 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液で 15 分かけて滴下処理した。混合物を室温で 30 分間加温し、続いて 0 °C に再度冷却し、2-トリメチルシリルエチオ

50

キシメチルクロリド (13.7 mL、12.86 g、77 mmol) を滴下添加した。混合物を室温に18時間加温し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによりクエンチした。混合物を水で希釈し、真空で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空で濃縮して、オレンジ色油状物を得、これを蒸留 (93–94°C/0.2 mmHg) して、表題化合物 (12.97 g、89%) を無色液体として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 199 (100, M+H)⁺。

【0627】

実施例191F

2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール

10

実施例191E (1.50 g、7.56 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (38 mL) 中溶液を、-40°Cにてn-ブチルリチウムのヘキサン中溶液 (2.5 M、3.93 mL、9.83 mmol) で滴下処理した。n-ブチルリチウムを添加した後、溶液は明瞭な淡橙色になった。溶液を-40°Cで45分間攪拌し、続いてヨウ素 (2.69 g、10.59 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (18 mL) 中溶液を滴下添加し、続いて室温に20分間加温した。溶液を激しく攪拌しながら水で処理し、固体の亜硫酸ナトリウムを加えるとヨウ素色が消えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空で濃縮して油状物を得、これをクロロホルム中0–20%アセトニトリルで溶離する220 gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、表題化合物 (840 mg、34%) を無色油状物として得、これは高真空下にポンピングして結晶化した。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 325 (100, M+H)⁺、326 (12)。

20

【0628】

実施例191G

メチル3-(2-(4-メトキシフェニル)-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

マイクロ波管中、実施例191D (155 mg、0.31 mmol)、実施例191F (101 mg、0.31 mmol) および第三リン酸カリウム (145 mg、0.68 mmol) の4:1テトラヒドロフラン-水 (2.2 mL) 中溶液を、窒素スパーキングにより15分間脱気した。次いで混合物をCytac (登録商標) PA-Ph (Caprett A. ら、J. Org. Chem. 2004年; 69巻: 5082頁; Org. Lett. 2003年; 5巻: 953頁) (18 mg、0.06 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (14 mg、0.015 mmol) で処理し、続いてさらに5分間脱気した。マイクロ波管を密封し、混合物を90°Cで18時間加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出した。溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、3-(メルカプトプロピル)シリカゲルと共に1時間攪拌した。濾過し、真空で濃縮した後、残留物をクロロホルム中0–35%アセトニトリルで溶離する40 gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、表題化合物 (40 mg、23%) を薄黄色の堅い泡状物として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 569 (100, M+H)⁺、570 (32)。

30

40

【0629】

実施例191H

3-(2-(4-メトキシフェニル)-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチル安息香酸

実施例191G (86 mg、0.15 mmol) の3:1テトラヒドロフラン-水 (2.0 mL) 中溶液を、水酸化リチウム水和物 (13 mg、0.30 mmol) で処理し、

50

続いて室温で24時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留物を水に懸濁し、1 Mクエン酸溶液を加えることによりpH 6に調節した。混合物を酢酸エチル(3回)で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)した。濾過し、真空中で濃縮して、白色固体を得、これは痕跡量のエステルのみを不純物として含む表題化合物(98 mg)であった。この物質は次のステップに直接使用した。MS (ELS D+) m/z (相対存在量) 555 (100, M+H)⁺。

【0630】

実施例191I

3-(2-(4-メトキシフェニル)-3-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド

10

実施例191H(84 mg、0.15 mmol)、1-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩(51 mg、0.30 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(69 mg、0.18 mmol)の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中懸濁液を、ジイソプロピルエチルアミン(132 μ L、98 mg、0.76 mmol)で処理し、続いて室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(3回)および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これをクロロホルム中5-70%アセトニトリルで溶離する25 gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。これらの手順により、表題化合物(62 mg、61%)を白色の堅い泡状物として得た。MS (ESI+) m/z (相対存在量) 670 (100, M+H)⁺、671 (44)。

20

【0631】

実施例191J

3-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]-4-メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド

実施例191I(58 mg、0.087 mmol)を、塩化水素のジオキサン中溶液(4.0 N、6 mL)に溶解し、続いて50℃で18時間加温した。混合物を冷却し、エーテルで希釈し、固体を濾取した。真空オーブン中50℃で3時間乾燥した後、これらの手順により表題化合物をこの塩酸塩(41 mg、82%)として白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H)、8.98 (d, J=7.1 Hz, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.90 (m, 1H)、7.82 (d, J=2.9 Hz, 3H)、7.47 (m, 3H)、7.24 (m, 6H)、7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H) 2.37 (s, 3H)、1.27 (d, J=14.4 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z (相対存在量) 540 (100, M+H)¹、541 (33)。

30

【0632】

[実施例192]

N-[5-シクロプロピル-3-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾフラン-6-イル]メタンスルホンアミド
¹H NMR(トリフルオロ酢酸塩)(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66-0.80 (m, 2H) 0.92-1.15 (m, 2H) 2.21-2.41 (m, 1H) 2.30 (s, 6H) 3.09 (s, 3H) 7.23 (s, 1H) 7.40 (t, J=9.01 Hz, 2H) 7.61-7.71 (m, 2H) 7.72 (s, 1H) 9.41 (s, 1H) 14.32 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 440 (M+H)⁺。

40

【0633】

以上に引用したすべての参考文献(特許および非特許)を参照により本特許出願に組み込む。これらの参考文献の説明は、単に、これらの著者によってなされた主張を要約する

50

ことを意図するのみである。いずれかの参考文献（または参考文献の一部）も関連先行技術（または全く先行技術）であることを認めるものではない。出願人は、引用された参考文献の正確さおよび適切さに異議を申し立てる権利を保有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/5395	(2006.01)	A 6 1 K 31/5395	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/695	(2006.01)	A 6 1 K 31/695	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 110001173

特許業務法人川口国際特許事務所

(72)発明者 マーリング, クラレンス・ジェイ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 7、バラタイン、ウエスト・ボーダーズ・ドライブ・1 2 2 8

(72)発明者 プラット, ジョン・ケイ

アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 1 4 2、ケノーシヤ、シツクステイファースト・アベニュー・8 2 1 0

(72)発明者 キヤロル, ウィリアム・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 2 0 1、エバンストン、リツジウエイ・アベニュー・2 3 2 5

(72)発明者 リウ, ダーチュン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 1、バーノン・ヒルズ、ジョージタウン・ウエイ・1 2 7 6

(72)発明者 ベテベナー, デイビッド・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティービル、アツプリー・アベニュー・2 2 0

(72)発明者 ハッチンソン, ダグラス・ケイ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 0 2、アンティオーク、イースト・デボット・1 6 0

(72)発明者 テュファノ, マイケル・デイー

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 6 4 5、シカゴ、ノース・ウオツシユテナウ・6 5 3 9

(72)発明者 ロツクウエイ, トッド・ダブリュ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 0、グレイズレイク、ノース・ラベンダー・サークル・3 4 1 3 6

(72)発明者 シエーン, ウーベ

ドイツ国、3 1 3 0 3・ブルクドルフ、フエーレンカンブ・1 2

(72)発明者 パール, アクセル

ドイツ国、2 9 6 9 0・リンドバーデル、ポストシュトラッセ・9

(72)発明者 ビツテ, アドレアス

ドイツ国、3 0 5 5 9・ハノーバー、ゴールドルーテンベーク・9

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2010/030592 (WO, A1)
国際公開第2010/030538 (WO, A2)
特表2009-523729 (JP, A)
国際公開第2010/002877 (WO, A2)
特表2004-504304 (JP, A)
特表2009-543807 (JP, A)
European Journal of Medicinal Chemistry, 1977年, Vol.12, No.1, pp.87-91

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D401/00-421/14
C07D471/00-471/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
A61K 45/00
C07F 7/18
CAplus/REGISTRY (STN)