

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-537882

(P2024-537882A)

(43)公表日 令和6年10月16日(2024.10.16)

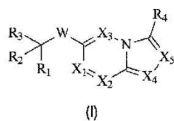
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 8 Q	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 K 31/437(2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 8 X	
A 6 1 K 31/496(2006.01)		C 0 7 D 471/04		C S P	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全568頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-521237(P2024-521237)	(71)出願人	524130010		
(86)(22)出願日	令和4年10月3日(2022.10.3)		フォークス セラピューティクス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和6年5月30日(2024.5.30)		FoRx Therapeutics AG		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/077470		スイス連邦、4056 バーゼル、リヒ		
(87)国際公開番号	WO2023/057389		トシュトラーセ 35		
(87)国際公開日	令和5年4月13日(2023.4.13)		Lichtstrasse 35, 40		
(31)優先権主張番号	63/251,916		56 Basel, Switzerland		
(32)優先日	令和3年10月4日(2021.10.4)	(74)代理人	100136629		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 鎌田 光宜		
(31)優先権主張番号	21204879.7	(74)代理人	100080791		
(32)優先日	令和3年10月26日(2021.10.26)		弁理士 高島 一		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100125070		
(31)優先権主張番号	21217026.0		弁理士 土井 京子		
	最終頁に続く	(74)代理人	100121212		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 P A R G阻害化合物

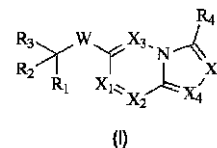
(57)【要約】

本発明は、式 (I) の化合物若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグに関する。本発明は更に、治療に使用するための本発明の式 (I) の化合物に関する。本発明の化合物は、P A R C阻害剤として特に有用であり、増殖性障害、好ましくは癌の治療方法において使用することができる。

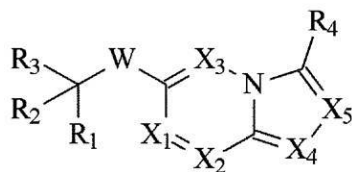
【化1】



【選択図】 なし



【化 1】



(1)

10

20

[illegible]

30

40

50

$C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 SH 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、

R_{C2} が、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ア$

ルキル)、 $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))$ 、及び $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))$ 、及び $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、

前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1\sim 5 \text{ アルキル}))(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-COO(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1\sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-COO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOO$

(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)COO-(C₁~5アルキル)、-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-シクロアルキル、-(C₁~5アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OCO(NH₂)、-(C₁~5アルキレン)-OCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCOO(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)COO-(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(O)(C₁~5アルキル)、-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-N=S(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-COO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH-(C₁~5アルキル)、-OCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-NHCOO(C₁~5アルキル)

50

5 アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - SH、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O)₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) - CO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - OH、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- SH、- S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - SH、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- NH₂、- NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CONH₂、- CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び- CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- SH、- S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- NH₂、- NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CONH₂、- CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び- CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され；

X_4 が、N又はC-R_{c4}であり、

R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、-O ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-CO ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、-S ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、-NH ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)₂、-CO ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、- ($C_0 \sim 3$ アル

10

20

30

40

50

キレン) シクロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) シクロアルケニル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ シクロアルケニル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ シクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ アリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ アリール、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ アリール、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロアリール及び $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロアリールから選択され、

10

前記アルキル又は前記アルケニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、

20

前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-$

30

40

50

($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) - CO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び - ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-NH₂、-NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CONH₂、-CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び -CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され；

X₅ が、N 又は C-R_{C5} であり、

R_{C5} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、-O ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 6$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) 及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され；

R₄ が、Y_{R5}-R_{R5} であり、

Y_{R5} が、共有結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim 4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim 4$ アルキニレンから選択され、前記アルキレン、前記アルケニレン、及び前記アルキニレンが、各々任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-SO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-SO₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SO ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SO₂ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-NH₂、-NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び -N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、更に、前記アルキレン、前記アルケニレン又は前記アルキニレンに含まれる1つ以上の-CH₂-単位が、各々任意選択で、-O-、NH-、N ($C_1 \sim 5$ アルキル)-、CO-、-COO-、S-、-SO-、及び SO₂- から独立して選択される基によって置換され、

R_{R5} が、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-NH₂、-NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CONH₂、-CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び -CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-SO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-SO₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SO ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SO₂ ($C_1 \sim 5$

10

20

30

40

50

ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている化合物。

【請求項2】

R_1 が、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、($C_1 \sim 2$) アルキル、(C_2) アルケニル、(C_2) アルキニル及び($C_1 \sim 2$) ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_1 が、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、($C_1 \sim 2$) アルキル、(C_2) アルケニル、(C_2) アルキニル及び($C_1 \sim 2$) ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 が、シアノ、($C_1 \sim 2$) アルキル、及び($C_1 \sim 2$) ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R_1 が、シアノ、メチル、及びフルオロメチルからなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R_1 が、シアノである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_1 が、メチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R_1 が、フルオロメチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R_2 及び R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

W が $-NHS(O)_2-$ であり、好ましくは、本明細書で定義される W の左側が、 R_1 、 R_2 及び R_3 を有する炭素原子に結合しており、本明細書で定義される W の右側が、式(I)で示される環系に結合している、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

X_1 及び X_3 が、独立して、 N 、 CH 及び CF からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

X_1 及び X_3 が、各々 CH である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

Y_{c2} が、共有結合、 $C_1 \sim 5$ アルキレン、 $C_2 \sim 5$ アルケニレン、 $C_2 \sim 5$ アルキニレン、シクロアルキレン及びヘテロシクロアルキレンから選択され、前記アルキレン、前記アルケニレン及び前記アルキニレンが、各々任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ (C_1

10

20

30

40

50

~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5 アルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択され、更に、前記アルキレン、前記アルケニレン又は前記アルキニレンに含まれる 1 つ以上の -CH₂- 単位が、各々任意選択で、-O-、NH-、N (C₁~5 アルキル)-、CO-、S-、-SO-、及び SO₂- から独立して選択される基によって置換され、更に、前記シクロアルキレン及び前記ヘテロシクロアルキレンが、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、NHCONH₂、NHCONH- (C₁~5 アルキル)、NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CN、-(C₁~5 アルキレン) OH、-(C₁~5 アルキレン) O (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) SH、-(C₁~5 アルキレン) S (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NH₂、-(C₁~5 アルキレン) NH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CO (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CONH₂、-(C₁~5 アルキレン) CONH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCONH₂、-(C₁~5 アルキレン) NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び -(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、CN、OH、C₁~5 アルキル、O (C₁~5 アルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される、請求項 1~12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

X₂ が、C-Y_{c2}-R_{c2} であり、-Y_{c2}-R_{c2} が、-O-C₁~12 アルキル、-NH-C₁~12 アルキル、-N (C₁~5 アルキル)-C₁~12 アルキル、-O-C₂~12 アルケニル、-NH-C₂~12 アルケニル、-N (C₁~5 アルキル)-C₂~12 アルケニル、-O-C₂~12 アルキニル、-NH-C₂~12 アルキニル、-N (C₁~5 アルキル)-C₂~12 アルキニル、(C₀~3 アルキレン)-シクロアルキル、-CO- (C₀~3 アルキレン) シクロアルキル、(C₀~3 アルキレン)-CO-シクロアルキル、-CONH- (C₀~3 アルキレン) シクロアルキル、-(C₀~3 アルキレン)-CONH-シクロアルキル、-NHCO- (C₀~3 アルキレン) シクロアルキル

50

- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -NHCO-ヘテロアリール、-NH- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、(C₀~₃アルキレン) -NH-ヘテロアリール、-O- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -O-ヘテロアリール、-SO₂- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -SO₂-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、好ましくは、-Y_{C2}-R_{C2}が、-O-C₁~₁₂アルキル、-NH-C₁~₁₂アルキル、-N (C₁~₅アルキル) -C₁~₁₂アルキル、-O-C₂~₁₂アルケニル、-NH-C₂~₁₂アルケニル、-N (C₁~₅アルキル) -C₂~₁₂アルケニル、-O-C₂~₁₂アルキニル、-NH-C₂~₁₂アルキニル、-N (C₁~₅アルキル) -C₂~₁₂アルキニル、(C₀~₃アルキレン) -シクロアルキル、-CO- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、(C₀~₃アルキレン) -CO-シクロアルキル、-CONH- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -CONH-シクロアルキル、-NHCO- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、(C₀~₃アルキレン) -NHCO-シクロアルキル、-NH- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -NH-シクロアルキル、-O- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -O-シクロアルキル、-SO₂- (C₀~₃アルキレン) シクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -SO₂-シクロアルキル、-CONH-シクロアルキル、-NHCO-シクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-O-シクロアルキル、-CO-シクロアルキル、-SO₂-シクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-CO- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -CO-ヘテロシクロアルキル、-CONH- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -NH-ヘテロシクロアルキル、-O- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -O-シクロアルキル、-SO₂- (C₀~₃アルキレン) ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₃アルキレン) -SO₂-ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-CO-ヘテロシクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクロアルキル、(C₀~₃アルキレン) アリール、-CO- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -CO-アリール、-CONH- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -CONH-アリール、-NHCO- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -NHCO-アリール、-NH- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -NH-アリール、-O- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -O-アリール、-SO₂- (C₀~₃アルキレン) アリール、- (C₀~₃アルキレン) -SO₂-アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、-SO₂-アリール、- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、-CO- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -CO-ヘテロアリール、-CONH- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -CONH-ヘテロアリール、-NHCO- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -NHCO-ヘテロアリール、-NH- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、(C₀~₃アルキレン) -NH-ヘテロアリール、-O- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -O-ヘテロアリール、-SO₂- (C₀~₃アルキレン) ヘテロアリール、- (C₀~₃アルキレン) -SO₂-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、前記アルキル、前

10

20

30

40

50

記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($O(C_1 \sim 5$ アルキル))、及び $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-$ シクロアルキル、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-$ シクロアルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCONH_2$ 、 $-OCO$ $NH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCOO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($O(C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$

10

20

30

40

50

2 ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($O(C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-(N-$ ヘテロシクロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-$ シクロアルキル、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-(N-$ ヘテロシクロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCOO(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-(C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

【請求項 15】

$-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-$ シクロアルキル、($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CO-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CONH-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NHCO-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NH-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-SO_2-(C_0 \sim 3$ アルキレン)ヘテロシクロアルケニル、 $-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NH-$ ヘテロ

30

40

50

50

、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(N(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-N=S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-COO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-COO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-シクロアルキル$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $-CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-OCO$ NH_2 、 $-OCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-OCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-NHCOO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $COO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-P(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(O(C₁~5アルキル))、 $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-O(C_1\sim 5$ アルキル)

$-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(O)_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(O)(NH)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S(O)(N(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(O(C₁~5アルキル))、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $-CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-OCO$ NH_2 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-OCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-OCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHC$

10

20

30

40

50

OO (C₁~5アルキル)、及び- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) COO- (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

-Y_{c2}-R_{c2}が、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-CO-ヘテロシクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルケニル、-CONH-ヘテロシクロアルケニル、-NHCO-ヘテロシクロアルケニル、-NH-ヘテロシクロアルケニル、-O-ヘテロシクロアルケニル、-CO-ヘテロシクロアルケニル、-SO₂-ヘテロシクロアルケニル、- (C₀~3アルキレン) アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、-SO₂-アリール、- (C₀~3アルキレン) ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、好ましくは、-Y_{c2}-R_{c2}が、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-CO-ヘテロシクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、-SO₂-アリール、- (C₀~3アルキレン) ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CO (C₁~5ハロアルキル)、-CO-シクロアルキル、-COO (C₁~5アルキル)、-COO (C₁~5ハロアルキル)、-COO-シクロアルキル、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH- (C₁~5アルキル)、-OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-NHCOO (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) COO- (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -CN、- (C₁~5アルキレン) -OH、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -SH、- (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (NH) (C₁~5アルキル)

10

20

30

40

50

)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - (N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO\text{-}(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

【請求項17】

$-Y_{c2} - R_{c2}$ が、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - \text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - \text{ヘテロシクロアルケニル}$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) \text{ アリール}$ 、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) \text{ ヘテロアリール}$ から選択され、好ましくは、 $-Y_{c2} - R_{c2}$ が、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - \text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) \text{ アリール}$ 、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) \text{ ヘテロアリール}$ から選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-COO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO\text{-}(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、

30

40

50

—NHCOO ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) COO— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —P (O) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —P (O) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル))、 —P (O) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CN 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —OH 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —O ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —SH 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S (O) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S (O) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S (O) (NH) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —S (O) (N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —P (O) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —P (O) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル))、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —P (O) (O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NH_2 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) — (N —ヘテロシクロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CO ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CO ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CO—シクロアルキル 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CONH_2 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CONH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —CO— (N —ヘテロシクロアルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NHCO— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) —CO— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NHCONH_2 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NHCONH— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NHCON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) CONH_2 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) CONH— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —OCONH_2 、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —OCONH— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —OCON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —NHCOO ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、及び — ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン) —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) COO— ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y_{c2} が、共有結合、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim 5$ アルケニレン、及び $\text{C}_2 \sim 5$ アルキニレンから選択され、前記アルキレン、前記アルケニレン及び前記アルキニレンが、各々任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 SH 、 S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 NH_2 、 NH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、及び N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、更に、前記アルキレン、前記アルケニレン又は前記アルキニレンに含まれる 1 つ以上の $\text{—CH}_2\text{—}$ 単位が、各々任意選択で、 —O— 、 NH— 、 N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) — 、 CO— 、 S— 、 —SO— 、及び $\text{SO}_2\text{—}$ から独立して選択される基によって置換され、

R_{c2} が、水素、ハロ、 —OH 、 —NH_2 、 —SH 、 —CN 、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 —CN 、 —OH 、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル、 —SH 、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —NH_2

、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O)₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、及び $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、

前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O)₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O)₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ ア

10

20

30

40

50

ルキレン) - N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CO (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CONH₂、- (C₁~5 アルキレン) - CONH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CO - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - NHCO - (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) - CO - (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - NHCONH₂、- (C₁~5 アルキレン) - NHCONH - (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - NHC ON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) CONH₂、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) CONH - (C₁~5 アルキル)、及び - (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - OH、- (C₁~5 アルキレン) - O (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - SH、- (C₁~5 アルキレン) - S (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - NH₂、- (C₁~5 アルキレン) - NH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - NH (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される、請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

X₂が、C-Y_{c2}-R_{c2}であり、-Y_{c2}-R_{c2}が、-O-C₁~12 アルキル、-NH-C₁~12 アルキル、-N (C₁~5 アルキル) - C₁~12 アルキル、-O-C₂~12 アルケニル、-NH-C₂~12 アルケニル、-N (C₁~5 アルキル) - C₂~12 アルケニル、-O-C₂~12 アルキニル、-NH-C₂~12 アルキニル、-N (C₁~5 アルキル) - C₂~12 アルキニル、- (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、-CO - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - CO - シクロアルキル、-CONH - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、(C₀~3 アルキレン) - CONH - シクロアルキル、-NHCO - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - NHCO - シクロアルキル、-NH - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - NH - シクロアルキル、-O - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - O - シクロアルキル、-SO₂ - (C₀~3 アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - SO₂ - シクロアルキル、-CONH - シクロアルキル、-NHCO - シクロアルキル、-NH - シクロアルキル、-O - シクロアルキル、-CO - シクロアルキル、-SO₂ - シクロアルキル、- (C₀~3 アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、-CO - (

$C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - シクロアルキル、- SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ヘテロシクロアルキル、- CO - ヘテロシクロアルキル、- SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - アリール、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - アリール、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - アリール、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - アリール、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - アリール、- SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - SO₂ - アリール、- CONH - アリール、- NHCO - アリール、- NH - アリール、- O - アリール、- CO - アリール、- SO₂ - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロアリール、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - ヘテロアリール、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - ヘテロアリール、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - ヘテロアリール、- SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - SO₂ - ヘテロアリール、- CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ヘテロアリール、- NH - ヘテロアリール、- O - ヘテロアリール、- CO - ヘテロアリール及び - SO₂ - ヘテロアリールから選択され、前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、- CN、- OH、- O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、- SH、- S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- NH₂、- NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CONH₂、- CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び - CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、- CN、- OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、- O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- SH、- S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- NH₂、- NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CONH₂、- CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び - CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

- Y_{c2} - R_{c2} が、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキ

レン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -NH-ヘテロシクロアルキル、-O- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -O-シクロアルキル、-SO₂- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -SO₂-ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-CO-ヘテロシクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) -アリール、-CO- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -CO-アリール、-CONH- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -CONH-アリール、-NHCO- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -NHCO-アリール、-NH- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -NH-アリール、-O- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -O-アリール、-SO₂- (C₀~3アルキレン) -アリール、- (C₀~3アルキレン) -SO₂-アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、-SO₂-アリール、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、-CO- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -CO-ヘテロアリール、-CONH- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -CONH-ヘテロアリール、-NHCO- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -NHCO-ヘテロアリール、-NH- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -NH-ヘテロアリール、-O- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -O-ヘテロアリール、-SO₂- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~3アルキレン) -SO₂-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項18又は19に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項21】

-Y_{c2}-R_{c2}が、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-CO-ヘテロシクロアルキル、-SO₂-ヘテロシクロアルキル、- (C₀~3アルキレン) アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、-SO₂-アリール、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項18~20のいずれか一項に記載の化

合物。

【請求項 2 2】

—Y_{c2}—R_{c2}が、—(C₀~3アルキレン)—ヘテロシクロアルキル、—(C₀~3アルキレン)—アリール、及び—(C₀~3アルキレン)—ヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、—CN、—OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、—O(C₁~5アルキル)、—O(C₁~5ハロアルキル)、—SH、—S(C₁~5アルキル)、—S(C₁~5ハロアルキル)、—NH₂、—NH(C₁~5アルキル)、—NH(C₁~5ハロアルキル)、—N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、—N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、—CO(C₁~5アルキル)、—CONH₂、—CONH(C₁~5アルキル)、及び—CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項18~21のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

—Y_{c2}—R_{c2}が、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール、好ましくは、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリール、より好ましくは、ヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、—CN、—OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、—O(C₁~5アルキル)、—O(C₁~5ハロアルキル)、—SH、—S(C₁~5ハロアルキル)、—S(C₁~5アルキル)、—NH₂、—NH(C₁~5アルキル)、—NH(C₁~5ハロアルキル)、—N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、—N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、—CO(C₁~5アルキル)、—CONH₂、—CONH(C₁~5アルキル)、及び—CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項18~22のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

—Y_{c2}—R_{c2}が、任意選択で、置換されたアリールであり、好ましくは、—Y_{c2}—R_{c2}が、フェニルであり、任意選択で、ハロゲン、—CN、—OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、—O(C₁~5アルキル)、—O(C₁~5ハロアルキル)、—SH、—S(C₁~5アルキル)、—S(C₁~5ハロアルキル)、—NH₂、—NH(C₁~5アルキル)、—NH(C₁~5ハロアルキル)、—N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、—N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、—CO(C₁~5アルキル)、—CONH₂、—CONH(C₁~5アルキル)、及び—CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

30

又は、—Y_{c2}—R_{c2}が、任意選択で、置換されたヘテロアリールであり、好ましくは、—Y_{c2}—R_{c2}が、イミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はインダゾリルであり、ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、—CN、—OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、—O(C₁~5アルキル)、—O(C₁~5ハロアルキル)、—SH、—S(C₁~5アルキル)、—S(C₁~5ハロアルキル)、—NH₂、—NH(C₁~5アルキル)、—NH(C₁~5ハロアルキル)、—N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、—N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、—CO(C₁~5アルキル)、—CONH₂、—CONH(C₁~5アルキル)、及び—CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

40

又は、—Y_{c2}—R_{c2}が、任意選択で、置換されたヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、—Y_{c2}—R_{c2}が、モルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであり、ヘテロシクロアルキルが、任意選択で、ハロゲン、—CN、—OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、—O(C₁~5アルキル)、—O(C₁~

50

40

50

X₄が、C-R_{c4}であり、R_{c4}が、水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O-C₁~6アルキル、-S-C₁~6アルキル、-NH-C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-アリール及び-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、前記アルキルが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-

S (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-S (C₁~5 アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項1~26のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項28】

R_{c4} が、水素、ハロ、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルキニル、-O-C₁~6 アルキル、-S-C₁~6 アルキル、-NH-C₁~6 アルキル、及びC₁~6 ハロアルキルから選択され、好ましくは、R_{c4} が、水素、ハロ、C₁~2 アルキル、及びC₂~3 アルキニルから選択され、より好ましくは、R_{c4} が、水素、ハロ、及びC₁~2 アルキルから選択され、更により好ましくは、R_{c4} が、水素又はハロである、請求項27に記載の化合物。

20

【請求項29】

X₅ が、C-R_{c5} であり、R_{c5} が、水素、ハロ、C₁~3 アルキル、-O-C₁~3 アルキル、-S-C₁~3 アルキル、-NH-C₁~3 アルキル、及びC₁~3 ハロアルキルから選択され、好ましくは、R_{c5} が、水素、ハロ、C₁~3 アルキル、及びC₁~3 ハロアルキルから選択される、請求項1~28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

R_{R5} が、C₁~12 アルキル、C₁~12 アルケニル、C₂~12 アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-C₁~5 アルキル、-C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-SO (C₁~5 アルキル)、-SO₂ (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-SO (C₁~5 ハロアルキル)、-SO₂ (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される、請求項1~29のいずれか一項に記載の化合物。

30

40

50

50

R₄が、－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルキル、－CO－(C₀～₂アルキレン)
)－シクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－CO－シクロアルキル、－CONH－
 (C₀～₂アルキレン)－シクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－CONH－シク
 ロアルキル、－NHCO－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルキル、－(C₀～₂アル
 キレン)－NHCO－シクロアルキル、－NH－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルキ
 ル、－(C₀～₂アルキレン)－NH－シクロアルキル、－O－(C₀～₂アルキレン)
 －シクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－O－シクロアルキル、SO₂－(C₀～₂
 アルキレン)－シクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)SO₂－シクロアルキル、－
 CONH－シクロアルキル、－NHCO－シクロアルキル、－NH－シクロアルキル、－
 O－シクロアルキル、－CO－シクロアルキル、SO₂－シクロアルキル、－(C₀～₂
 アルキレン)－シクロアルケニル、－CO－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルケニル
 、－(C₀～₂アルキレン)－CO－シクロアルケニル、－CONH－(C₀～₂アルキ
 レン)－シクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－CONH－シクロアルケニル、
 －NHCO－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－
 NHCO－シクロアルケニル、－NH－(C₀～₂アルキレン)－シクロアルケニル、－
 (C₀～₂アルキレン)－NH－シクロアルケニル、－O－(C₀～₂アルキレン)－シ
 クロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－O－シクロアルケニル、SO₂－(C₀～₂
 アルキレン)－シクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)SO₂－シクロアルケニル
 、－CONH－シクロアルケニル、－NHCO－シクロアルケニル、－NH－シクロアル
 ケニル、－O－シクロアルケニル、－CO－シクロアルケニル、SO₂－シクロアルケ
 ニル、－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルキル、－CO－(C₀～₂アルキレン)
)－ヘテロシクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－CO－ヘテロシクロアルキル、
 －CONH－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)
)－CONH－ヘテロシクロアルキル、－NHCO－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシ
 クロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－NHCO－ヘテロシクロアルキル、－NH－
 (C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－NH－ヘ
 テロシクロアルキル、－O－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルキル、－(C₀
 ～₂アルキレン)－O－ヘテロシクロアルキル、SO₂－(C₀～₂アルキレン)－ヘテ
 ロシクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)SO₂－ヘテロシクロアルキル、－CON
 H－ヘテロシクロアルキル、－NHCO－ヘテロシクロアルキル、－NH－ヘテロシク
 ロアルキル、－O－ヘテロシクロアルキル、－CO－ヘテロシクロアルキル、SO₂－ヘテ
 ロシクロアルキル、－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、－CO－(C₀
 ～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－CO－ヘテ
 ロシクロアルケニル、－CONH－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、
 －(C₀～₂アルキレン)－CONH－ヘテロシクロアルケニル、－NHCO－(C₀～
 2アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－NHCO－ヘテ
 ロシクロアルケニル、－NH－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、－(
 C₀～₂アルキレン)－NH－ヘテロシクロアルケニル、－O－(C₀～₂アルキレン)
 －ヘテロシクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)－O－ヘテロシクロアルケニル、
 SO₂－(C₀～₂アルキレン)－ヘテロシクロアルケニル、－(C₀～₂アルキレン)
 SO₂－ヘテロシクロアルケニル、－CONH－ヘテロシクロアルケニル、－NHCO－
 ヘテロシクロアルケニル、－NH－ヘテロシクロアルケニル、－O－ヘテロシクロアルケ
 ニル、－CO－ヘテロシクロアルケニル、SO₂－ヘテロシクロアルケニル、－(C₀～
 2アルキレン)－アリーール、－CO－(C₀～₂アルキレン)－アリーール、－(C₀～₂
 アルキレン)－CO－アリーール、－CONH－(C₀～₂アルキレン)－アリーール、－(
 C₀～₂アルキレン)－CONH－アリーール、－NHCO－(C₀～₂アルキレン)－ア
 リーール、－(C₀～₂アルキレン)－NHCO－アリーール、－NH－(C₀～₂アルキレ
 ン)－アリーール、－(C₀～₂アルキレン)－NH－アリーール、－O－(C₀～₂アルキ
 レン)－アリーール、－(C₀～₂アルキレン)－O－アリーール、SO₂－(C₀～₂アル

キレン) -アリール、- (C₀~2アルキレン) SO₂-アリール、-CONH-アリール、-NHCO-アリール、-NH-アリール、-O-アリール、-CO-アリール、SO₂-アリール、- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、-CO- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -CO-ヘテロアリール、-CONH- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -CONH-ヘテロアリール、-NHCO- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -NHCO-ヘテロアリール、-NH- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -NH-ヘテロアリール、-O- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -O-ヘテロアリール、SO₂- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) SO₂-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール、及びSO₂-ヘテロアリールから選択され、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキル、前記ヘテロシクロアルケニル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-C₁~5アルキル、-C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-SO (C₁~5アルキル)、-SO₂ (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-SO (C₁~5ハロアルキル)、-SO₂ (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から選択される、請求項1~29のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項32】

R₄が、(C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、-CO- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -CO-シクロアルキル、-CONH- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -CONH-シクロアルキル、-NHCO- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -NHCO-シクロアルキル、-NH- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -NH-シクロアルキル、-O- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -O-シクロアルキル、-SO₂- (C₀~2アルキレン) -シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -SO₂-シクロアルキル、-CONH-シクロアルキル、-NHCO-シクロアルキル、-NH-シクロアルキル、-O-シクロアルキル、-CO-シクロアルキル、-SO₂-シクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-CO- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -CO-ヘテロシクロアルキル、-CONH- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -NH-ヘテロシクロアルキル、-O- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -O-ヘテロシクロアルキル、-SO₂- (C₀~2アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、- (C₀~2アルキレン) -SO₂-ヘテロシクロアルキル、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシクロアルキル

、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-CO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NH-$ アリール、 $-O-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-CO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5\text{アルキル})$ ($C_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

【請求項33】

R_4 が、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-CO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NH-$ アリール、 $-O-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-CO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_0\sim 2\text{アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0\sim 2\text{アルキレン})-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5\text{ハロアルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5\text{アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5\text{アルキル})$ ($C_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、請求項33～39のいずれか一項に記載の化合物。

30

40

50

ル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

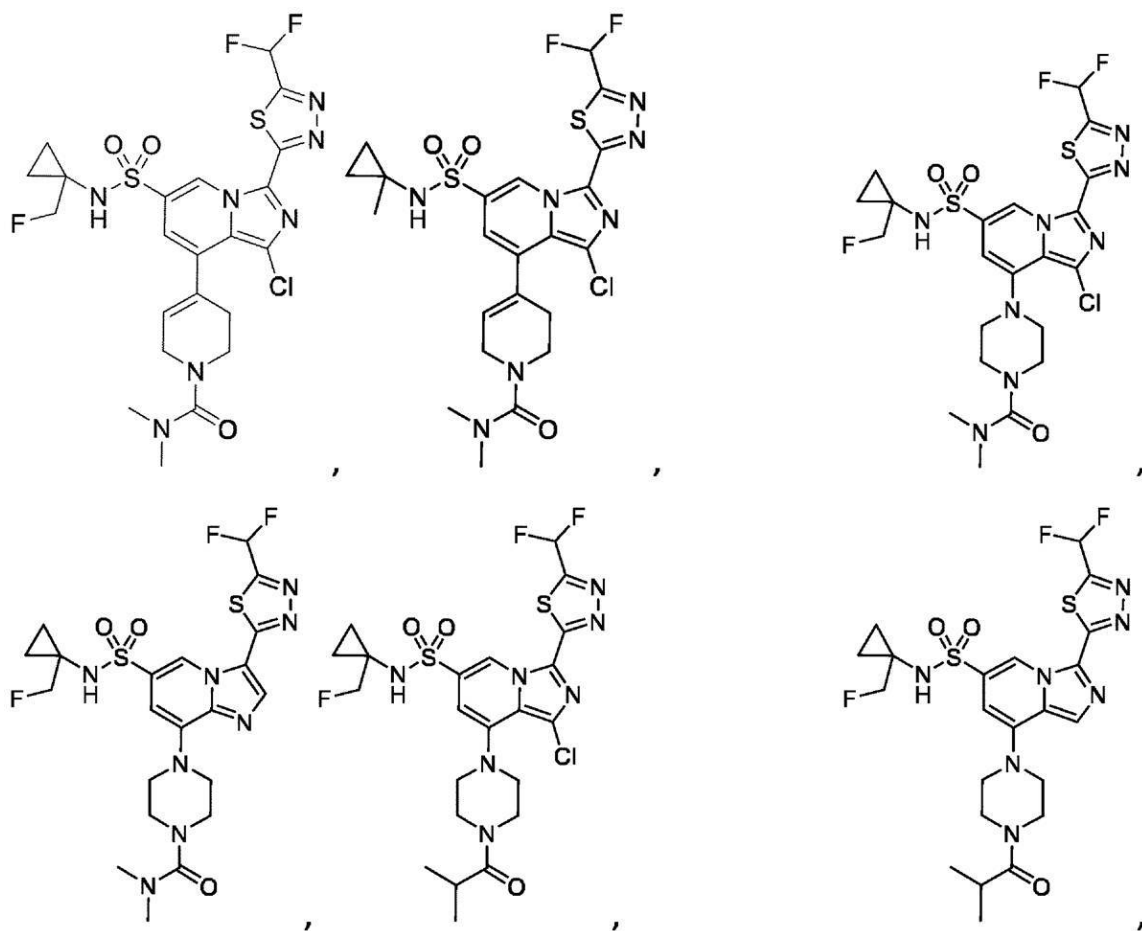
R_4 が、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、好ましくは、 R_4 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、 R_4 が、アリール、及びヘテロアリールから選択され、更により好ましくは、 R_4 がヘテロアリールであり、前記アルキル、前記アルケニル、又は前記アルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R_4 が、5 員ヘテロアリールであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、前記 5 員ヘテロアリールが、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、又は 1, 3, 4-チアジアゾリルから選択され、好ましくは、前記 5 員ヘテロアリールが、1, 2, 4-チアジアゾリルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) によって置換され、より好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキルによって置換され、更により好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキルによって置換され、好ましくは、 $-CHF_2$ 、 $-CHF_2$ 及び CF_3 から選択され、最も好ましくは、任意選択で、 $-CHF_2$ によって置換されている、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

【化 2】



10

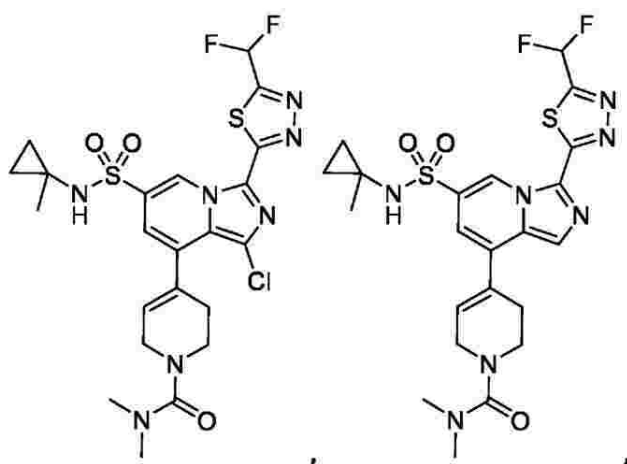
20

30

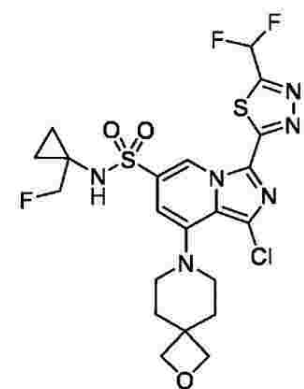
40

50

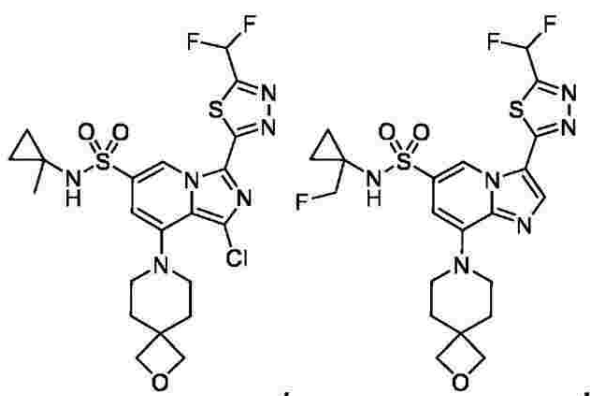
【化 3】



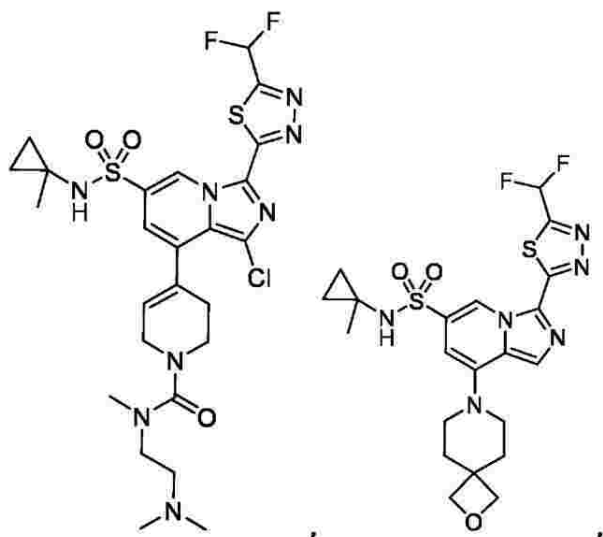
10



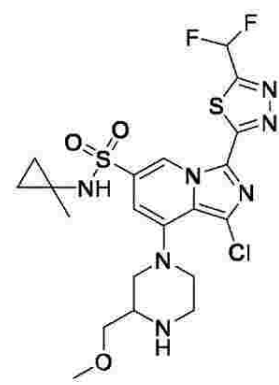
20



30

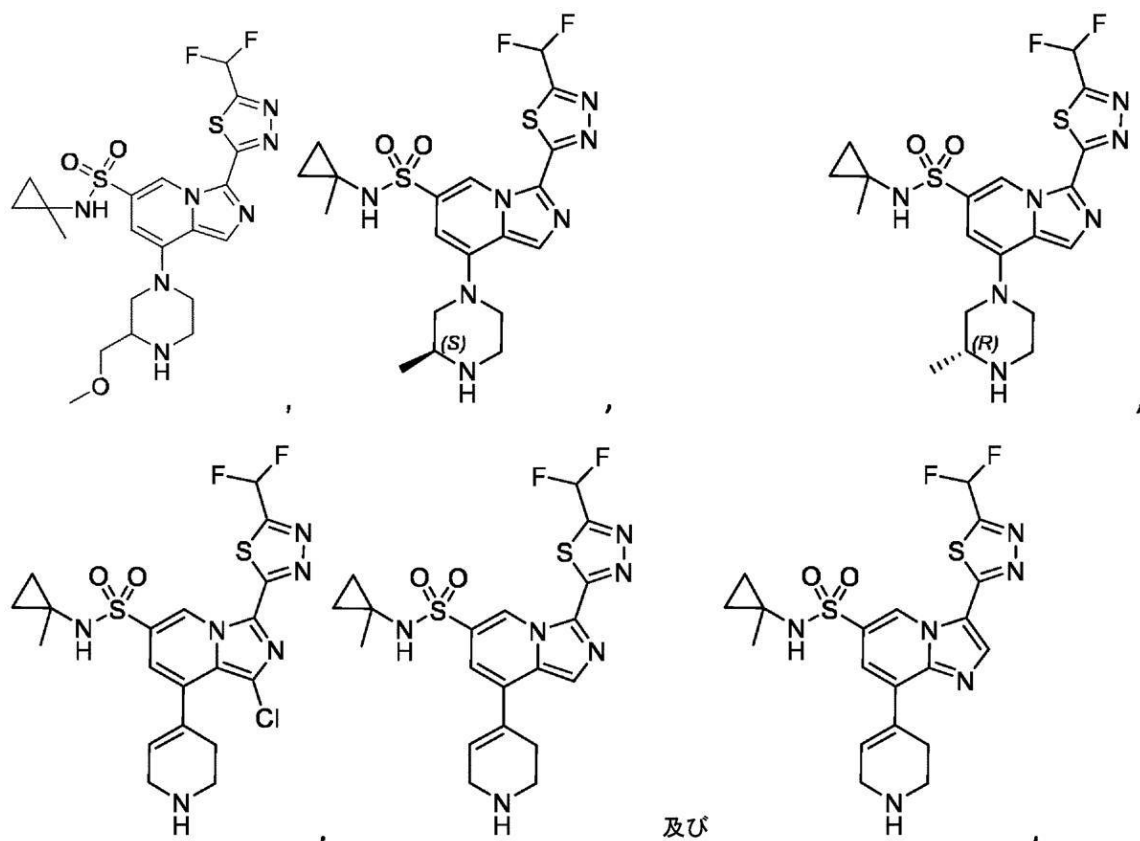


40



50

【化 4】



又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

請求項 1 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 38】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

PARG 活性が関与する疾患又は障害を治療する方法において使用するための、請求項 38 に記載の使用のための化合物又は使用のための医薬組成物。

【請求項 40】

増殖性障害を治療する方法において使用するための、請求項 38 に記載の使用のための化合物又は使用のための医薬組成物であって、前記増殖性障害が癌であり、好ましくはヒト癌である、化合物又は医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) の化合物：

【0002】

10

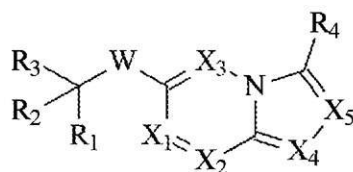
20

30

40

50

【化 1】



(I)

【0003】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグに関する。本発明は更に、治療に使用するための本発明の式（I）の化合物に関する。本発明の化合物は、PARG阻害剤として特に有用であり、増殖性障害、好ましくは癌の治療方法において使用することができる。

10

【背景技術】

【0004】

癌は世界中で主要な死因である。癌患者の無増悪生存期間及び全生存期間は過去20年にわたって改善されているが、何百万人もの癌患者は、依然として治療選択肢が少なく、生存転帰が不良である（Jemal et al., J. Natl. Cancer Inst. 2017, 109, 1975）。

20

【0005】

DNA複製ストレス（DRS）は、癌細胞の顕著な特徴であり、ゲノム不安定性の主要な原因である（a）Halazonetis et al., Science 2008, 319, 1352；b）Negrini et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010, 11, 220）。広義には、DRSは、DNA複製及び細胞周期進行の調節解除を指す。DRSは、それぞれ癌遺伝子活性化及び化学療法剤などの内因性あるいは外因性の原因から誘導され得る（Zeman and Cimprich, Nat. Cell Biol. 2013, 16, 2）。複製フォークのレベルでは、DRSは、複製フォークの失速、レプリソムの離脱、及び最終的に崩壊をもたらす。いくつかのDNA修復タンパク質は、DRS条件下での複製フォークの安定性、保護、及び再開に関与する（a）Costantino et al., Science 2014, 343, 88；b）Scully et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 2021, 71, 154）。

30

【0006】

ポリ（ADP）リボシル化（PARylation）は、DNA損傷部位で起こり、タンパク質のポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）ファミリーによって触媒される一過性かつ可逆的な翻訳後修飾である（Cohen and Chang, Nat. Chem. Biol. 2018, 14, 236）。様々なDNA修復タンパク質のPARylationは、それらの活性化をもたらす。ポリ（ADP）リボース鎖の分解は、主にポリ（ADP-リボース）グリコヒドロラーゼ（PARG）タンパク質によって媒介される。DNA損傷依存性PARylation/dePARylationは、迅速で動的なプロセスであり、2つのプロセス間の不均衡がDNA損傷につながる可能性があるため、十分に調節する必要がある。

40

【0007】

ヒトPARGは、976アミノ酸の111kDaタンパク質をコードする。それは、N末端調節ドメイン、触媒ドメイン及びADP-リボース結合マクロドメインを含む。5つのヒトPARG転写産物が同定されている。完全長PARGは大部分が核である；より小さいアイソフォームは、主に細胞質に局在する。PARGは主にエキソヒドロラーゼとして機能し、PAR中のα-O-グリコシドリボース-リボース結合を加水分解することによって主にモノ（ADP-リボース）を放出する。PARGはまた、エンドヒドロラーゼ

50

として作用し得る。PARGは、長くて直鎖状のPAR鎖を優先的に分解するのに対して、小さくて分岐状のPAR鎖でのその活性は有意に低下する(O'Sullivan et al., Nat. Commun. 2019, 10, 1182)。

【0008】

PARGは主要な細胞PAR分解酵素であるが、末端タンパク質-リボース結合に作用することができない。末端ADP-リボースタンパク質グリコヒドrolラーゼ(TARG1)及びADP-リボシルヒドrolラーゼ3(ARH3)などの更なるヒドrolラーゼもまた、PAR分解を触媒することが知られている。TARG1及びARH3は、タンパク結合モノ(ADP-リボース)部分を除去することによって、PARylationの逆転を完了する(a) Fontana et al., Elife 2017, doi:10.7554/eLife.28533; b) Rack et al., Genes Dev. 2020, 34, 263)。TARG1は核及び細胞質に位置する。ARH3は、主に細胞質に見出されるが、ミトコンドリア及び核にも見出され得る(Rack et al., Genes Dev. 2020, 34, 263)。

10

【0009】

腫瘍抑制遺伝子あるいは癌遺伝子を標的とするゲノム異常は、しばしば、癌細胞を特定のDNA修復経路に依存させる。例えば、PARP阻害剤は、BRCA1及びBRCA2遺伝子に突然変異を有する腫瘍に対して特に有効であることがよく知られている(a) Bryant et al., Nature 2005, 434, 913; b) Farmer et al., Nature 2005, 434, 917)。PARPとBRCAとの間のもののような合成致死相互作用を標的とすることは、癌治療のための魅力的な新規治療アプローチである。

20

【0010】

PARGは、DNA複製並びに一本鎖切断(SSB)修復及び複製フォーク再開を含む様々なDNA修復機構に関与する。PARG阻害剤は、DNA複製及び／又は複製フォーク安定に関与する遺伝子の低発現によって引き起こされる高レベルのDRSを有する細胞において合成致死表現型を示した(Pillay et al., Cancer Cell 2019, 35, 519)。更に、PARG不活性化、枯渇あるいは阻害は、照射及びアルキル化剤(例えば、テモゾロマイド及びメタンスルホン酸メチル)などのDNA損傷剤に対して細胞を感作する(a) Fujihara et al., Curr. Cancer Drug Targets 2009, 9, 953; b) Gogola et al., Cancer Cell 2018, 33, 1078; c) Houli et al., Nat Commun. 2019, 10, 5654)。

30

【0011】

癌治療におけるPARG阻害剤の治療可能性を考慮すると、既に記載されているものを超えて、非常に強力で選択的なPARG阻害剤の開発の必要性が増大している(a) James et al., ACS Chem. Biol. 2016, 11, 3179; b) Waszkowycz et al., J. Med. Chem. 2018, 61, 10767)。

【0012】

PARG阻害剤として有用なある種の化合物は、国際公開第2016/092326号、国際公開第2016/097749号及び国際公開第2021/055744号に更に開示されている。

40

【0013】

米国特許出願公開第2019/233411号は、特定のGcn2阻害剤及びその使用を開示している。

【0014】

国際公開第2009/050183号は、ALK-5及び／又はALK-4受容体によって媒介される疾患を治療するのに有用である特定のイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体を開示している。

50

【発明の概要】

【0015】

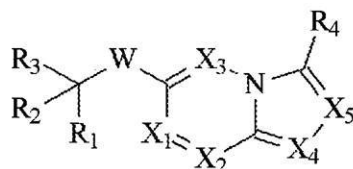
本発明の客観的な技術的課題は、PARGの細胞透過性阻害剤である化合物を提供することであった。本発明の技術的課題は、本明細書に記載され、特許請求の範囲によって特徴付けられる実施形態によって解決される。

【0016】

したがって、第1の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物：

【0017】

【化2】



(I)

10

【0018】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグを提供する。本明細書を通して、「式(I)の化合物」という用語は、そうでない限り、好ましくは、式(Ia)～(Ibo)の化合物も包含することが理解される。

20

【0019】

本発明の更なる実施形態は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、その水和物若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0020】

更なる実施形態では、本発明は、治療において使用するための、本発明の式(I)の化合物又は薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、あるいは本発明の医薬組成物に関する。

【0021】

式(I)の化合物は、PARG活性が関与する疾患あるいは障害を治療するのに有用である。

30

【0022】

式(I)の化合物は、増殖性障害を治療する方法に有用である。本発明の好ましい実施形態において、増殖性障害は癌、好ましくはヒト癌である。

【0023】

定義

以下の定義は、特に断りのない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して適用される。

【0024】

「水素」という用語は、本明細書では、プロチウム、ジュウテリウム及び／又はトリチウム、好ましくはプロチウムを指すために使用される。したがって、「非水素原子」という用語は、水素ではない、すなわち、プロチウム、ジュウテリウムあるいはトリチウムではない任意の原子を指す。

40

【0025】

「炭化水素基」という用語は、炭素原子及び水素原子からなる基を指す。

【0026】

「脂環式」という用語は、環式基に関連して使用され、対応する環式基が非芳香族であることを示す。

【0027】

本明細書で 사용되는場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分枝鎖であり得る一

50

価の飽和非環式（すなわち、非環式）炭化水素基を指す。したがって、「アルキル」基は、いかなる炭素－炭素二重結合、あるいは、いかなる炭素－炭素三重結合も含まない。「C₁～5アルキル」は、1～5個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。好ましい例示的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル（例えば、n－プロピルあるいはイソプロピル）、又はブチル（例えば、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、あるいはtert－ブチル）である。別段の定義がない限り、「アルキル」という用語は、好ましくはC₁～4アルキル、より好ましくはメチル又はエチル、更により好ましくはメチルを指す。

【0028】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、直鎖又は分岐鎖であってもよく、1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素二重結合を含むが、炭素－炭素三重結合を含まない一価不飽和非環式炭化水素基を指す。「C₂～5アルケニル」という用語は、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。好ましい例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル（例えば、プロパー1－エン－1－イル、プロパー1－エン－2－イル、又はプロパー2－エン－1－イル）、ブテニル、ブタジエニル（例えば、ブター1, 3－ジエン－1－イル又はブター1, 3－ジエン－2－イル）、ペンテニル、あるいはペンタジエニル（例えば、イソプレニル）である。別段の定義がない限り、「アルケニル」という用語は、好ましくはC₂～4アルケニルを指す。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、直鎖又は分岐鎖であってもよく、1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素三重結合及び任意選択で1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素二重結合を含む、一価不飽和非環式炭化水素基を指す。「C₂～5アルキニル」という用語は、2～5個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。好ましい例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、プロパルギル）、あるいはブチニルである。別段の定義がない限り、「アルキニル」という用語は、好ましくはC₂～4アルキニルを指す。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、アルカンジイル基、すなわち、直鎖又は分岐鎖であり得る二価の飽和非環式炭化水素基を指す。「C₁～5アルキレン」は、1～5個の炭素原子を有するアルキレン基を示し、「C₀～3アルキレン」という用語は、共有結合（選択肢「C₀アルキレン」に対応する）あるいはC₁～3アルキレンが存在することを示す。好ましい例示的なアルキレン基は、メチレン（－CH₂－）、エチレン（例えば、－CH₂－CH₂－又は－CH（－CH₃）、プロピレン（例えば、－CH₂－CH₂－CH₂－、－CH（－CH₂－CH₃）－、－CH₂－CH（－CH₃）－、又は－CH（－CH₃）－CH₂）、又はブチレン（例えば、－CH₂－CH₂－CH₂－CH₂－）である。別段の定義がない限り、「アルキレン」という用語は、好ましくはC₁～4アルキレン（特に、直鎖C₁～4アルキレンを含む）、より好ましくはメチレン又はエチレン、更により好ましくはメチレンを指す。

30

【0031】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、アルケンジイル基、すなわち、直鎖又は分岐鎖であってもよく、1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素二重結合を含むが、炭素－炭素三重結合を含まない二価不飽和非環式炭化水素基を指す。「C₂～5アルケニレン」は、2～5個の炭素原子を有するアルケニレン基を示す。別段の定義がない限り、「アルケニレン」という用語は、好ましくは、C₂～4アルケニレン（特に、直鎖C₂～4アルケニレンを含む）を指す。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、アルキンジイル基、すなわち、直鎖又は分岐鎖であってもよく、1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素三重結合及び任意選択で1つ以上（例えば、1つあるいは2つ）の炭素－炭素二重結合を含む二価不飽和非環式炭化水素基を指す。「C₂～5アルキニレン」は、2～5個の

50

炭素原子を有するアルキニレン基を示す。別段の定義がない限り、「アルキニレン」という用語は、好ましくは、 $C_2 \sim 4$ アルキニレン（特に、直鎖 $C_2 \sim 4$ アルキニレンを含む）を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」という用語は、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得る）を含む炭化水素環基を指し、環基は、飽和、部分不飽和（すなわち、不飽和であるが芳香族ではない）又は芳香族であり得る。別段の定義がない限り、「カルボシクリル」は、好ましくはアリール、シクロアルキルあるいはシクロアルケニルを指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得る）を含む環基を指し、環基は、O、S、N、P及びSiから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のP環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するために）、更に環基は飽和、部分不飽和（すなわち、不飽和であるが芳香族ではない）又は芳香族であってもよい。例えば、環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。他に定義されない限り、「ヘテロシクリル」は、好ましくは、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルを指す。

【0035】

好ましくは、「ヘテロシクリル」という用語は、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得る）を含む環基を指し、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するために）、更に環基は飽和、部分不飽和（すなわち、不飽和であるが芳香族ではない）又は芳香族であってもよい。例えば、環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。他に定義されない限り、「ヘテロシクリル」は、好ましくは、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルを指す。

【0036】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、芳香族炭化水素環基を指し、それは単環式芳香族環並びに少なくとも1つの芳香族環を含む架橋環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つが芳香族であり；あるいは2つ又は3つの環から構成される架橋環系であって、これらの架橋環の少なくとも1つが芳香族である）を含む。「アリール」は、例えば、フェニル、ナフチル、ジアリニル（すなわち、1,2-ジヒドロナフチル）、テトラリニル（すなわち、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル）、インダニル、インデニル（例え

ば、1H-インデニル)、アントラセニル、フェナントレニル、9H-フルオレニル、又はアズレニルを指し得る。他に定義されない限り、「アリール」は、好ましくは6~14個の環原子、より好ましくは6~10個の環原子を有し、更により好ましくはフェニル又はナフチルを指し、最も好ましくはフェニルを指す。

【0037】

本明細書中で使用される場合、「アリーレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなアリール基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価芳香族炭化水素環基を有し、単環式芳香族環並びに少なくとも1つの芳香族環を含む架橋環及び／又は縮合環系(例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つが芳香族であり;あるいは2つ又は3つの環から構成される架橋環系であって、これらの架橋環の少なくとも1つが芳香族である)を含む。「アリーレン」は、例えば、フェニレン(例えば、フェン-1,2-ジイル、フェン-1,3-ジイル、又はフェン-1,4-ジイル)、ナフチレン(例えば、ナフタレン-1,2-ジイル、ナフタレン-1,3-ジイル、ナフタレン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,5-ジイル、ナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-1,7-ジイル、ナフタレン-2,3-ジイル、ナフタレン-2,5-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、ナフタレン-2,7-ジイル、又はナフタレン-2,8-ジイル)、1,2-ジヒドロナフチレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチレン、インダニレン、インデニレン、アントラセニレン、フェナントレニレン、9H-フルオレニレン、又はアズレニレンを指し得る。別段の定義がない限り、「アリーレン」は、好ましくは6~14個の環原子、より好ましくは6~10個の環原子を有し、更により好ましくはフェニレン又はナフチレンを指し、最も好ましくはフェニレン(特にフェン-1,4-ジイル)を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環基を指し、それは単環式芳香族環並びに少なくとも1つの芳香族環を含む架橋環及び／又は縮合環系(例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つが芳香族であり;あるいは2つ又は3つの環から構成される架橋環系であって、これらの架橋環の少なくとも1つは芳香族である)を含み、芳香族環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど)の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい(すなわち、オキソ基を形成するために)。例えば、芳香族環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子(任意選択で酸化されていてもよい)及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子(任意選択で酸化されていてもよい)を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1~4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子(任意選択で酸化されていてもよい)が存在することを条件とする。「ヘテロアリール」は、例えば、チエニル(すなわち、チオフェニル)、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル(すなわち、フラニル)、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル(例えば、2H-1-ベンゾピラニル又は4H-1-ベンゾピラニル)、イソクロメニル(例えば、1H-2-ベンゾピラニル)、クロモニル、キサントニル、フェノキサチニル、ピロリル(例えば、1H-ピロリル)、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル(すなわち、ピリジニル;例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、又は4-ピリジル)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル(例えば、3H-インドリル)、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル(例えば、[1,10]フェナントロリニル、[1,7]フェナントロリニル、又は[4,7]フェナントロリニル)、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾ

リル、フェノチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル（すなわち、フラザニル）、又は1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、又は1, 3, 4-チアジアゾリル）、フェノキサジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル（例えば、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル）、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル（すなわち、ベンゾチエニル）、トリアゾリル（例えば、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、又は4H-1, 2, 4-トリアゾリル）、ベンゾトリアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、トリアジニル（例えば、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、又は1, 3, 5-トリアジニル）、フロ [2, 3-c] ピリジニル、ジヒドロフロピリジニル（例えば、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-c] ピリジニル又は1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えば、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、又はイミダゾ [3, 2-a] ピリジニル）、キナゾリニル、チエノピリジニル、テトラヒドロチエノピリジニル（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジニル）、ジベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル（例えば、1, 3-ベンゾジオキサニル又は1, 4-ベンゾジオキサニル）又はクマリニルを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ）の環ヘテロ原子を含む5～14員（より好ましくは5～10員）の単環式環又は縮合環系を指し、ここで、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され；更により好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ又は3つ）の環ヘテロ原子を含む5又は6員の単環式環を指し、ここで、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。

10

20

【0039】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリーレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなヘテロアリール基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の芳香族環基を有し、単環式芳香族環並びに少なくとも1つの芳香族環を含む架橋環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つは芳香族であり；あるいは2つ又は3つの環から構成される架橋環系であって、これらの架橋環の少なくとも1つは芳香族である）を含み、芳香族環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するために）。例えば、芳香族環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロアリーレン」は、例えば、チエニレン（すなわち、チオフェニレン；例えば、チエン-2, 3-ジイル、チエン-2, 4-ジイル、又はチエン-2, 5-ジイル）、ベンゾ [b] チエニレン、ナフト [2, 3-b] チエニレン、チアントレン、フリレン（すなわち、フラニレン；例えば、フラン-2, 3-ジイル、フラン-2, 4-ジイル、又はフラン-2, 5-ジイル）、ベンゾフラニレン、イソベンゾフラニレン、クロマニレン、クロメニレン、イソクロメニレン、クロモニレン

30

40

50

、キサンテニレン、フェノキサチニレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、
ピリジレン（すなわち、ピリジニレン）、ピラジニレン、ピリミジニレン、ピリダジニレン、
インドリレン、イソインドリレン、インダゾリレン、インドリジニレン、プリニレン、
キノリニレン、イソキノリニレン、フタラジニレン、ナフチリジニレン、キノキサリニ
レン、シンノリニレン、プテリジニレン、カルバゾリレン、 β -カルボリニレン、フェナ
ントリジニレン、アクリジニレン、ペルイミジニレン、フェナントロリニレン、フェナジ
ニレン、チアゾリニレン（例えば、チアゾール-2, 4-ジイル、チアゾール-2, 5-
ジイル、又はチアゾール-4, 5-ジイル）、イソチアゾリレン（例えば、イソチアゾール-3, 4-ジイル、イソチアゾール-3, 5-ジイル、又はイソチアゾール-4, 5-
ジイル）、フェノキサジニレン、オキサゾリレン（例えば、オキサゾール-2, 4-ジイル、オキサゾール-2, 5-ジイル、又はオキサゾール-4, 5-ジイル）、イソオキサ
ゾリレン（例えば、イソオキサゾール-3, 4-ジイル、イソオキサゾール-3, 5-ジイル、又はイソオキサゾール-4, 5-ジイル）、オキサジアゾリレン（例えば、1, 2,
4-オキサジアゾール-3, 5-ジイル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3, 4-ジイル、又は1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイル）、チアジアゾリレン（例え
ば、1, 2, 4-チアジアゾール-3, 5-ジイル、1, 2, 5-チアジアゾール-3, 4-ジイル、又は1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジイル）、フェノキサジニレン、
ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニレン、1, 2-ベンゾイソオキサゾリレン、ベンゾ
チアゾリレン、ベンゾチアジアゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾイソオキサゾリ
レン、ベンゾイミダゾリレン、ベンゾ[b]チオフェニレン（すなわち、ベンゾチエニレン）、
トリアゾリレン（例えば、1H-1, 2, 3-トリアゾリレン、2H-1, 2, 3-
トリアゾリレン、1H-1, 2, 4-トリアゾリレン、又は4H-1, 2, 4-トリア
ゾリレン）、ベンゾトリアゾリレン、1H-テトラゾリレン、2H-テトラゾリレン、ト
リアジニレン（1, 2, 3-トリアジニレン、1, 2, 4-トリアジニレン、又は1, 3,
5-トリアジニレン）、フロ[2, 3-c]ピリジニレン、ジヒドロフロピリジニレン
（例えば、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジニレン又は1, 3-ジヒドロフロ
[3, 4-c]ピリジニレン）、イミダゾピリジニレン（例えば、イミダゾ[1, 2-a]
ピリジニレン又はイミダゾ[3, 2-a]ピリジニレン）、キナゾリニレン、チエノピ
リジニレン、テトラヒドロチエノピリジニレン（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
チエノ[3, 2-c]ピリジニレン）、ジベンゾフラニレン、1, 3-ベンゾジオキサソリ
レン、ベンゾジオキサニレン（例えば、1, 3-ベンゾジオキサニレン又は1, 4-ベン
ゾジオキサニレン）、又はクマリニレンを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロアリー
レン」という用語は、好ましくは、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例
えば、1つ、2つ、3つ又は4つ）の環ヘテロ原子を含む二価の5～14員（より好まし
くは5～10員）の単環式環又は縮合環系を指し、ここで、1つ以上のS環原子（存在す
る場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以
上の炭素環原子は任意選択で酸化され；更により好ましくは、「ヘテロアリーレン」とい
う用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ又3つ）
の環ヘテロ原子を含む二価の5又は6員の単環式環を指し、ここで、1つ以上のS環原子
（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され
、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。本明細書に記載の特定のヘテロア
リーレン基のいずれかを含む「ヘテロアリーレン」は、2つの炭素環原子、特に対応する
ヘテロアリーレンの1つの単環内あるいは環系全体内で（可能な限り短い結合によってそ
れらを分離する環原子の数に関して）互いに最も大きい距離を有する2つの炭素環原子を
介して結合され得る。

【0040】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、飽和炭化水素環基を指
し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つ
の環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含
む。「シクロアルキル」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

10

20

30

40

50

シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル（すなわち、デカヒドロナフチル）、又はアダマンチルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルキル」は、好ましくは $C_3 \sim 11$ シクロアルキルを指し、より好ましくは $C_3 \sim 7$ シクロアルキルを指す。特に好ましい「シクロアルキル」は、3～7個の環員を有する単環式飽和炭化水素環（例えば、シクロプロピル又はシクロヘキシル）である。

【0041】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなシクロアルキル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の飽和炭化水素環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含む。「シクロアルキレン」は、例えば、シクロプロピレン（例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル又はシクロプロパン-1, 2-ジイル）、シクロブチレン（例えば、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、又はシクロブタン-1, 3-ジイル）、シクロペンチレン（例えば、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、又はシクロペンタン-1, 3-ジイル）、シクロヘキシレン（例えば、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、又はシクロヘキサン-1, 4-ジイル）、シクロヘプチレン、デカリニレン（すなわち、デカヒドロナフチレン）、又はアダマンチレンを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルキレン」は、好ましくは $C_3 \sim 11$ シクロアルキレンを指し、より好ましくは $C_3 \sim 7$ シクロアルキレンを指す。特に好ましい「シクロアルキレン」は、3～7個の環員を有する二価単環式飽和炭化水素環（例えば、シクロプロピレン又はシクロヘキシレン）である。

【0042】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和環基を指し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、環基は、O、S、N、P及びSiから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のP環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するために）。例えば、飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルキル」は、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル（例えば、1, 4-ジアゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル（例えば、モルホリン-4-イル）、チオモルホリニル（例えば、チオモルホリン-4-イル）、オキサゼパニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4-ジオキサニル、オキセパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフエニル（すなわち、チオラニル）、1, 3-ジチオラニル、チアニル、1, 1-ジオキソチアニル、チエパニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、又は2-オキサー-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、好ましくは、3～11員飽和環基を指し、それは単環式環又は縮合環系（例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系）であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ）の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子（存

10

20

30

40

50

在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され;より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ又3つ)の環ヘテロ原子を含む5～7員飽和単環式環基を指し、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。

【0043】

好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和環基を指し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系(例えば、2つ又は3つの環から構成され得;例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など)を含み、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど)の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい(すなわち、オキソ基を形成するために)。例えば、飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子(任意選択で酸化されていてもよい)及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子(任意選択で酸化されていてもよい)を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子(任意選択で酸化されていてもよい)が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルキル」は、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル(例えば、1,4-ジアゼパニル)、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル(例えば、モルホリン-4-イル)、チオモルホリニル(例えば、チオモルホリン-4-イル)、オキサゼパニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、オキセパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフエニル(すなわち、チオラニル)、1,3-ジチオラニル、チアニル、1,1-ジオキソチアニル、チエパニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、又は2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、好ましくは、3～11員飽和環基を指し、それは単環式環又は縮合環系(例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系)であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ)の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され;より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ又3つ)の環ヘテロ原子を含む5～7員飽和単環式環基を指し、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。

【0044】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなヘテロシクロアルキル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の飽和環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系(例えば、2つ又は3つの環から構成され得;例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など)を含み、環基は、O、S、N、P及びSiから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど)の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のN環原子(存在する場合)及び／又は1つ以上のP環原子(存在する場合)は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい(すなわち、オキソ基を形成するために)。例えば、飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つ

10

20

30

40

50

のO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルキレン」は、例えば、アジリジニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピラゾリジニレン、ピペリジニレン、ピペラジニレン、アゼパニレン、ジアゼパニレン（例えば、1，4-ジアゼパニレン）、オキサゾリジニレン、イソオキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、イソチアゾリジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、オキサゼパニレン、オキシラニレン、オキセタニレン、テトラヒドロフラニレン、1，3-ジオキサソラニレン、テトラヒドロピラニレン、1，4-ジオキサニレン、オキセパニレン、チイラニレン、チエタニレン、テトラヒドロチオフエニレン（すなわち、チオラニレン）、1，3-ジチオラニレン、チアニレン、1，1-ジオキサチアニレン、チエパニレン、デカヒドロキノリニレン、デカヒドロイソキノリニレン、又は2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-イレンを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、好ましくは、二価の3～11員飽和環基を指し、それは単環式環又は縮合環系（例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系）であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ）の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され；より好ましくは、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ又は3つ）の環ヘテロ原子を含む二価の5～7員飽和単環式環基を指し、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。

10

20

【0045】

好ましくは、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなヘテロシクロアルキル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の飽和環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するために）。例えば、飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルキレン」は、例えば、アジリジニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピラゾリジニレン、ピペリジニレン、ピペラジニレン、アゼパニレン、ジアゼパニレン（例えば、1，4-ジアゼパニレン）、オキサゾリジニレン、イソオキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、イソチアゾリジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、オキサゼパニレン、オキシラニレン、オキセタニレン、テトラヒドロフラニレン、1，3-ジオキサソラニレン、テトラヒドロピラニレン、1，4-ジオキサニレン、オキセパニレン、チイラニレン、チエタニレン、テトラヒドロチオフエニレン（すなわち、チオラニレン）、1，3-ジチオラニレン、チアニレン、1，1-ジオキサチアニレン、チエパニレン、デカヒドロキノリニレン、デカヒドロイソキノリニレン、又は2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-イレンを指し得る。特に定義しない限り、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、好ましくは、二価の3～11員飽和環基を指し、それは単環式環又

30

40

50

は縮合環系（例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系）であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ）の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され；より好ましくは、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ又は3つ）の環ヘテロ原子を含む二価の5～7員飽和単環式環基を指し、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されている。

【0046】

本明細書で使用される場合、「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記で定義されたヘテロシクロアルキル基を指し、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキルの結合点として働く少なくとも1つの窒素原子を含む。

【0047】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、不飽和脂環式（非芳香族）炭化水素環基を指し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、炭化水素環基は、1つ以上（例えば、1つ又は2つ）の炭素-炭素二重結合を含み、炭素-炭素三重結合を含まない。「シクロアルケニル」は、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、又はシクロヘプタジエニルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルケニル」は、好ましくはC₃～₁₁シクロアルケニルを指し、より好ましくはC₃～₇シクロアルケニルを指す。特に好ましい「シクロアルケニル」は、3～7個の環員を有する単環式不飽和脂環式炭化水素環であり、それは1つ以上（例えば、1つ又は2つ；好ましくは1つ）の炭素-炭素二重結合を含む。

【0048】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルケニレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなシクロアルケニル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の不飽和脂環式（非芳香族）炭化水素環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、炭化水素環基は、1つ以上（例えば、1つ又は2つ）の炭素-炭素二重結合を含み、炭素-炭素三重結合を含まない。

【0049】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、不飽和脂環式（非芳香族）環基を指し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、環基は、O、S、N、P及びSiから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のP環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、更に1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するために）、更に環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。例えば、不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルケニル」は、例えば、イミダゾリニル（例えば、2-イミダゾリニル（すなわち、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル）、3-イミダゾリニル、又は4-イミダ

10

20

30

40

50

ゾリニル)、テトラヒドロピリジニル(例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル)、ジヒドロピリジニル(例えば、1, 2-ジヒドロピリジニル又は2, 3-ジヒドロピリジニル)、ピラニル(例えば、2H-ピラニル又は4H-ピラニル)、チオピラニル(例えば、2H-チオピラニル又は4H-チオピラニル)、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロイソインドリル、オクタヒドロキノリニル(例えば、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロキノリニル)、又はオクタヒドロイソキノリニル(例えば、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリニル)を指し得る。他に定義されない限り、「ヘテロシクロアルケニル」は、好ましくは、3~11員の不飽和脂環式環基を指し、それは単環式環又は縮合環系(例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系)であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ)の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び/又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され、環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まず;より好ましくは、「ヘテロシクロアルケニル」は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ又は3つ)の環ヘテロ原子を含む5~7員の単環式不飽和非芳香族環基を指し、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び/又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され、環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。

10

20

【0050】

好ましくは、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、不飽和脂環式(非芳香族)環基を指し、それは単環式環並びに架橋環、スピロ環及び/又は縮合環系(例えば、2つ又は3つの環から構成され得;例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など)を含み、環基は、O、S、及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど)の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び/又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化されていてもよく、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく(すなわち、オキソ基を形成するために)、更に環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。例えば、不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び/又は1つ又は2つのS原子(任意選択で酸化されていてもよい)及び/又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子(任意選択で酸化されていてもよい)を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1~4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子(任意選択で酸化されていてもよい)が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルケニル」は、例えば、イミダゾリニル(例えば、2-イミダゾリニル(すなわち、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリニル)、3-イミダゾリニル、又は4-イミダゾリニル)、テトラヒドロピリジニル(例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル)、ジヒドロピリジニル(例えば、1, 2-ジヒドロピリジニル又は2, 3-ジヒドロピリジニル)、ピラニル(例えば、2H-ピラニル又は4H-ピラニル)、チオピラニル(例えば、2H-チオピラニル又は4H-チオピラニル)、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロイソインドリル、オクタヒドロキノリニル(例えば、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロキノリニル)、又はオクタヒドロイソキノリニル(例えば、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリニル)を指し得る。他に定義されない限り、「ヘテロシクロアルケニル」は、好ましくは、3~11員の不飽和脂環式環基を指し、それは単環式環又は縮合環系(例えば、2つの縮合環から構成される縮合環系)であり、環基は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ又は4つ)の環ヘテロ原子を含み、1つ以上のS環原子(存在する場合)及び/又は1つ以上のN環原子(存在する場合)は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され、

30

40

50

環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まず；より好ましくは、「ヘテロシクロアルケニル」は、O、S及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ又は3つ）の環ヘテロ原子を含む5～7員の単環式不飽和芳香族環基を指し、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化され、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化され、環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。

【0051】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクロアルケニレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなヘテロシクロアルケニル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の不飽和脂環式（非芳香族）環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、環基は、O、S、N、P及びSiから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のP環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するために）、更に環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。例えば、不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。

【0052】

好ましくは、「ヘテロシクロアルケニレン」という用語は、本明細書中上記で定義されるようなヘテロシクロアルケニル基を指すが、2つの結合点、すなわち、二価の不飽和脂環式（非芳香族）環基を有し、単環式環並びに架橋環、スピロ環及び／又は縮合環系（例えば、2つ又は3つの環から構成され得；例えば、2つ又は3つの縮合環から構成される縮合環系など）を含み、環基は、O、S、及びNから独立して選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つなど）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子であり、1つ以上のS環原子（存在する場合）及び／又は1つ以上のN環原子（存在する場合）は任意選択で酸化されていてもよく、1つ以上の炭素環原子は任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するために）、更に環基は、隣接する環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接する環原子間に三重結合を含まない。例えば、不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1つ又は2つのO原子及び／又は1つ又は2つのS原子（任意選択で酸化されていてもよい）及び／又は1つ、2つ、3つ若しくは4つのN原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよく、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が1～4つであり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも1つの炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。

【0053】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブロモ（-Br）、又はヨード（-I）を指す。当業者に理解されるように、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は互換的に使用され得る。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードから独立して選択され、好ましくは全てフルオロ原子である1つ以上（好ましくは1～6つ、より好ましくは1～3つ）のハロゲン原子によって置換されたアルキル

10

20

30

40

50

基を指す。ハロゲン原子の最大数は、利用可能な結合部位の数によって制限され、したがって、ハロアルキル基のアルキル部分に含まれる炭素原子の数に依存することが理解されるであろう。「ハロアルキル」は、例えば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ を指し得る。特に好ましい「ハロアルキル」基は、 $-\text{CF}_3$ である。

【0055】

「結合」及び「共有結合」という用語は、明示的に別段の指示がない限り、あるいは文脈と矛盾しない限り、本明細書において同義的に使用される。

【0056】

本明細書で使用される場合、「任意選択の」、「任意選択で」及び「してもよい」という用語は、示された特徴が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを示す。「任意選択の」、「任意選択で」及び「してもよい」という用語が使用されるときはいつでも、本発明は、具体的には両方の可能性、すなわち、対応する特徴が存在すること、又は代替的に、対応する特徴が存在しないことに関する。例えば、「Xは任意選択でYによって置換されている」（あるいは「XはYによって置換されていてもよい」という表現は、XがYによって置換されているか、あるいは非置換であることを意味する。同様に、組成物の成分が「任意選択」であると示される場合、本発明は、具体的には、両方の可能性、すなわち、対応する成分が存在する（組成物中に含有される）こと、あるいは対応する成分が組成物中に存在しないことに関する。

【0057】

様々な基が、本明細書において「任意選択で、置換された」と称される。一般に、これらの基は、1つ以上の置換基、例えば、1、2、3又は4つの置換基を有し得る。置換基の最大数は、置換部分上で利用可能な結合部位の数によって制限されることが理解されるであろう。他に定義されない限り、本明細書で言及される「任意選択で、置換された」基は、好ましくは2つ以下の置換基を有し、特に1つの置換基のみを有してもよい。更に、他に定義されない限り、任意の置換基が存在しないこと、すなわち、対応する基が非置換であることが好ましい。

【0058】

当業者は、本発明の化合物に含まれる置換基が、対応する特定の置換基のいくつかの異なる位置を介してそれぞれの化合物の残りの部分に結合され得ることを理解するであろう。他に定義されない限り、種々の特定の置換基についての好ましい結合位置は、実施例に例示されるとおりである。

【0059】

本明細書で使用される場合、明示的に別段の指示がない限り、あるいは文脈と矛盾しない限り、「a」、「an」及び「the」という用語は、「1つ以上の」及び「少なくとも1つ」と互換的に使用される。したがって、例えば、式(I)の「a」化合物を含む組成物は、「1つ以上の」式(I)の化合物を含む組成物を指すと解釈することができる。

【0060】

数値範囲が本明細書に提供／開示される場合は常に、それぞれの数値範囲に包含される全ての値及び部分範囲が本発明の範囲内に包含されることを意味することを理解されたい。したがって、本発明は、具体的かつ個別に、本明細書に開示される数値範囲内に入る各値、及び本明細書に開示される数値範囲によって包含される各部分範囲に関する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、好ましくは示された数値の $\pm 10\%$ 、より好ましくは示された数値の $\pm 5\%$ 、特に示された正確な数値を指す。「約」という用語が範囲の終点に関連して使用される場合、それは好ましくは、その示された数値の下側終点 -10% からその示された数値の上側終点 $+10\%$ までの範囲、より好ましくは下側終点 -5% から上側終点 $+5\%$ までの範囲、更により好ましくは下側終点及び上側終点の正確な数値によって定義される範囲を指す。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される場合、用語「含む (comprising)」（あるいは「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「含有する (contain)」、「含有する (contains)」、あるいは「含有する (containing)」) は、明示的に別段の指示がない限り、又は文脈と矛盾しない限り、「とりわけ含有する」、すなわち、「更なる任意選択の要素の中でもとりわけ含有する」という意味を有する。それに加えて、この用語はまた、「から本質的になる」及び「からなる」というより狭い意味を含む。例えば、「B 及び C を含む A」という用語は、「A は、とりわけ、B 及び C を含有する」という意味を有し、A は更なる任意要素（例えば、「B、C 及び D を含有する A」も包含される）を含んでもよいが、この用語はまた、「B 及び C から本質的になる A」という意味及び「B 及び C からなる A」（すなわち、B 及び C 以外の成分は A に含まれない）という意味も含む。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 3 】

本発明を以下に詳細に説明する。本発明は、一般的及び／又は好ましい特徴／実施形態の任意の組み合わせを含む、本明細書に記載の特徴及び実施形態のそれぞれ及び全ての組み合わせに特に関連することを理解されたい。

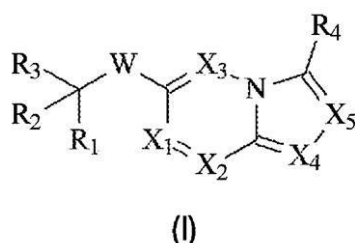
【 0 0 6 4 】

第 1 の実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物：

【 0 0 6 5 】

【化 3】

20



【 0 0 6 6 】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグに関する。

30

【 0 0 6 7 】

R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル、 $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキレン})-OH$ 及び $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})$ からなる群から、好ましくは、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル、 $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキレン})-OH$ 及び $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})$ からなる群から選択される。好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から、好ましくはクロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 は、シアノ、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から選択される。好ましくは、本明細書で論じられる $(C_1 \sim 2)$ アルキルはメチルである。好ましくは、本明細書で論じられる $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルはフルオロメチルである。したがって、好ましくは、 R_1 は、シアノ、メチル及びフルオロメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。しかしながら、別の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルであり、 R_1 がメチルである特に好ましい別の実施形態において、 R_1 は CD_3 である。更に別の好ましい実施形態におい

40

50

て、 R_1 はフルオロメチルである。

【0068】

R_2 及び R_3 は、独立して、各々、 $(C_{1\sim 2})$ アルキル又は $(C_{1\sim 2})$ ハロアルキル、好ましくはメチルであるか、あるいは R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。好ましくは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。

【0069】

W は、 $-NHS(O)_y-$ 、 $-S(O)_yNH-$ 、 $-NHS(O)(NH)-$ 、 $-NHS(O)(NCH_3)-$ 、 $-S(O)(NH)-NH-$ 、 $-S(O)(NCH_3)-NH-$ から選択され、 y は 1 又は 2 である。好ましくは、 y は 2 である。したがって、好ましい実施形態において、W は、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)(NH)-$ 、及び $-S(O)(NH)-NH-$ から選択される。より好ましくは、W は、 $-NHS(O)_2-$ 及び $-S(O)_2NH-$ から選択され、更により好ましくは、W は、 $-NHS(O)_2-$ である。好ましくは、本明細書で理解されるように、本明細書で定義される W の左側は、 R_1 、 R_2 及び R_3 を有する炭素原子に結合しており、本明細書で定義される W の右側は、式 (I) で示される環系に結合している。1 つの好ましい実施形態において、W は、 $-NHS(O)_2-$ 又は $-NHS(O)(NCH_3)-$ である。1 つの好ましい実施形態において、W は $-NHS(O)(NCH_3)-$ である。

10

【0070】

X_1 及び X_3 は、独立して、N、CH、 $C(C_{1\sim 2}$ アルキル)、CCl 及び CF からなる群から選択され、好ましくは、独立して、N、CH 及び CF からなる群から選択される。好ましくは、 X_1 は CF 又は CH であり、 X_3 は CH であり、より好ましくは X_1 及び X_3 は各々 CH である。しかしながら、別の好ましい実施形態において、 X_1 は CF であり、 X_3 は CH である。

20

【0071】

X_2 は N 又は $C-Y_{c2}-R_{c2}$ であり、好ましくは、 X_2 は $C-Y_{c2}-R_{c2}$ である。

【0072】

Y_{c2} は、共有結合、 $C_{1\sim 5}$ アルキレン、 $C_{2\sim 5}$ アルケニレン、 $C_{2\sim 5}$ アルキニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルキレン及びヘテロシクロアルケニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、 $O(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-O(C_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、 $C_{1\sim 5}$ ハロアルキル、SH、 $S(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-S(C_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-NH(C_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、 $N(C_{1\sim 5}$ アルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $N(C_{1\sim 5}$ ハロアルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-N$ (N-ヘテロシクロアルキル)、 $-CO(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $CON(C_{1\sim 5}$ アルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-CO-$ (N-ヘテロシクロアルキル)、 $NHCO-$ ($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $N(C_{1\sim 5}$ アルキル)- $CO-$ ($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONH-$ ($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $NHCON(C_{1\sim 5}$ アルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $N(C_{1\sim 5}$ アルキル) $CONH_2$ 、 $N(C_{1\sim 5}$ アルキル) $CONH-$ ($C_{1\sim 5}$ アルキル)、及び $N(C_{1\sim 5}$ アルキル) $CON(C_{1\sim 5}$ アルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、 $O(C_{1\sim 5}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1\sim 5}$ アルキル)、及び $N(C_{1\sim 5}$ アルキル)($C_{1\sim 5}$ アルキル) から選択され、更にアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる 1 つ以上の $-CH_2-$ 単位は、各々任意選択で、 $-O-$ 、 $NH-$ 、 $N(C_{1\sim 5}$ アルキル)-、 $CO-$ 、 $S-$ 、 $-SO-$ 、及び SO_2- から独立して選択される基により置換され、シクロアルキレン、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルキレン及びヘテロシクロアルケニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1\sim 5}$ アルキル、 $C_{1\sim 5}$ ハロアルキル、 $O(C_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-O(C_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、SH、S

30

40

50

(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)、
 -NH(C₁~5ハロアルキル)、N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-C
 O(C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH(C₁~5アルキル)、CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO-
 (C₁~5アルキル)、N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、NHCONH₂、NHCONH-(C₁~5アルキル)、NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~
 5アルキル)、N(C₁~5アルキル)CONH₂、N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及びN(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5
 アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)OH、-(C
 1~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5
 ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)SH、-(C₁~5アルキレン)S(C₁~5アル
 キル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキ
 レン)NH₂、-(C₁~5アルキレン)NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキ
 レン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5アルキル)
 (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハ
 ロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)
 -CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CONH₂、-(C₁~5アル
 キレン)CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CON(C₁~5アル
 キル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CO-(N-ヘテロシクロアル
 キル)、-(C₁~5アルキレン)NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキ
 レン)N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)
 NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C
 1~5アルキレン)NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5
 アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5
 アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1
 つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、O
 (C₁~5アルキル)、SH、S(C₁~5アルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)
 、及びN(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択される。好ましくは、Y_{C2}
 は、共有結合、C₁~5アルキレン、C₂~5アルケニレン、C₂~5アルキレン、シクロ
 アルキニレン及びヘテロシクロアルキレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及び
 アルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O(C₁~5アルキル)、-
 O(C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、SH、S(C₁~5アルキル)、-S
 (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアル
 キル)、N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、N(C₁~5ハロアルキル)(
 C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、
 CONH₂、CONH(C₁~5アルキル)、CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アル
 キル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO-(C₁~5アルキル)、N
 (C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、NHCONH₂、NHCONH-
 (C₁~5アルキル)、NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、N(C₁
 ~5アルキル)CONH₂、N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び
 N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して
 選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、O(C₁
 ~5アルキル)、SH、S(C₁~5アルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)、及び
 N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択され、更にアルキレン、アルケニ
 レン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の-CH₂単位は、各々任意選択で、-O-、
 NH-、N(C₁~5アルキル)-、CO-、S-、-SO-、及びSO₂-から独立し
 て選択される基によって置換され、更にシクロアルキレン及びヘテロシクロアルキレンは

10

20

30

40

50

、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5アルキル)、CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、NHCONH₂、NHCONH- (C₁~5アルキル)、NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) CONH₂、N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)OH、-(C₁~5アルキレン)O (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O (C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)SH、-(C₁~5アルキレン)S (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S (C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)NH₂、-(C₁~5アルキレン)NH (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH (C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)CONH (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)NHCO- (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)NHCONH- (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) CONH₂、-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、O (C₁~5アルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から選択される。より好ましくは、Y_{C2}は、共有結合、C₁~5アルキレン、C₂~5アルケニレン、及びC₂~5アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、SH、S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5アルキル)、CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、NHCONH₂、NHCONH (C₁~5アルキル)、NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) CONH₂、N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、O (C₁~5アルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から選択され、更にアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の-CH₂-単位は、各々任意選択で、-O-、NH-、N (C₁~5アル

キル) -、CO-、S-、-SO-、及びSO₂-から独立して選択される基によって置換される。より好ましくは、Y_{c2}は、共有結合、-(C₁~₃アルキレン)-、-CO-(C₁~₃アルキレン)-、(C₁~₃アルキレン)-CO-、-CONH-(C₁~₃アルキレン)-、-(C₁~₃アルキレン)-CONH-、-NHCO-(C₁~₃アルキレン)-、-(C₁~₃アルキレン)-NHCO-、-NH-(C₁~₃アルキレン)-、-(C₁~₃アルキレン)-NH-、-N(C₁~₅アルキル)-、-O-(C₁~₃アルキレン)-、-(C₁~₃アルキレン)-O-、SO₂-(C₁~₃アルキレン)-、-(C₁~₃アルキレン)SO₂-、-CONH-、-NHCO-、-NH-、-O-、-CO-及びSO₂-から選択される。C₁~₃アルキレンは、本明細書において、好ましくは-CH₂-基である。

10

【0073】

R_{c2}は、水素、ハロ、-OH、-NH₂、-SH、-CN、C₁~₁₂アルキル、C₂~₁₂アルケニル、C₂~₁₂アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。好ましくは、R_{c2}は、水素、ハロ、-OH、-NH₂、-SH、-CN、C₁~₁₂アルキル、C₂~₁₂アルケニル、C₂~₁₂アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。より好ましくは、R_{c2}は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。更により好ましくは、R_{c2}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。更により好ましくは、R_{c2}は、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~₅アルキル)、-O(C₁~₅ハロアルキル)、C₁~₅ハロアルキル、-SH、-S(C₁~₅アルキル)、-S(C₁~₅ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~₅アルキル)、-NH(C₁~₅ハロアルキル)、-N(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-N(C₁~₅ハロアルキル)(C₁~₅アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~₅アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~₅アルキル)、-CON(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO-(C₁~₅アルキル)、-N(C₁~₅アルキル)-CO-(C₁~₅アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~₅アルキル)、-NHCON(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-N(C₁~₅アルキル)CONH₂、-N(C₁~₅アルキル)CONH-(C₁~₅アルキル)、-N(C₁~₅アルキル)CON(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-S(O)(C₁~₅アルキル)、-S(O)₂(C₁~₅アルキル)、-S(O)(NH)(C₁~₅アルキル)、-S(O)(N(C₁~₅アルキル))(C₁~₅アルキル)、-N=S(O)(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-P(O)(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-P(O)(O(C₁~₅アルキル))(O(C₁~₅アルキル))、及び-P(O)(O(C₁~₅アルキル))(C₁~₅アルキル)、好ましくはハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~₅アルキル)-、-O(C₁~₅ハロアルキル)、-C₁~₅ハロアルキル、-SH、-S(C₁~₅アルキル)、-S(C₁~₅ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~₅アルキル)、-NH(C₁~₅ハロアルキル)、-N(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-N(C₁~₅ハロアルキル)(C₁~₅アルキル)、-CO(C₁~₅アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~₅アルキル)、及び-CON(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~₅アルキル、C₁~₅ハロアルキル、-O(C₁~₅アルキル)、-O(C₁~₅ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~₅アルキル)、-S(O)(C₁~₅アルキル)、-S(O)₂(C₁~₅アルキル)、-S(O)(NH)(C₁~₅アルキル)、-S(O)(N(C₁~₅アルキル))(C₁~₅アルキル)、-N=S(O)(C₁~₅アルキル)(C₁~₅アルキル)、-S(C₁~

20

30

40

50

5 ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-シクロアルキル$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO-C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCO$ NH_2 、 $-OCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCOO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCOO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、好ましくはハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) (C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 NH_2 であり $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $COO(C_1 \sim 5$
 アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$
 ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO-(C_1 \sim 5$
 アルキル)、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCONH_2$ 、
 $NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CONH_2$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CONH-(C_1 \sim 5$
 アルキル)、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$
 ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ COO
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)$
 ($O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$) ($O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$)、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$
 ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$
 OH 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$
 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ SH 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$
 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $S(O)$
 $_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$
 ($O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ NH_2 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$
 ($C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ ($N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $CONH_2$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NHCONH_2$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CONH_2$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})$ $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ $COO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、より好ましくは、ハロゲン
 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、
 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、
 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N$

10

20

30

40

50

-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S

10

20

30

40

50

($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0074】

したがって、好ましくは、 $-Yc_2-Rc_2$ は、 $-O-C_1 \sim 12 \text{ アルキル}$ 、 $-NH-C_1 \sim 12 \text{ アルキル}$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-C_1 \sim 12 \text{ アルキル}$ 、 $-O-C_2 \sim 12 \text{ アルケニル}$ 、 $-NH-C_2 \sim 12 \text{ アルケニル}$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-C_2 \sim 12 \text{ アルケニル}$ 、 $-O-C_2 \sim 12 \text{ アルキニル}$ 、 $-NH-C_2 \sim 12 \text{ アルキニル}$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-C_2 \sim 12 \text{ アルキニル}$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-シクロアルキル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルキル$ 、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-シクロアルキル$ 、 $-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-シクロアルキル$ 、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-シクロアルキル$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-シクロアルケニル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-CO-シクロアルケニル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-シクロアルケニル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、($C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}$) $-NHCO-シクロアルケニル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-シクロアルケニル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-シクロアルケニル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-シクロアルケニル$ 、 $-CO-シクロアルケニル$ 、 $-SO_2-シクロアルケニル$ 、 $-CONH-シクロアルケニル$ 、 $-NHCO-シクロアルケニル$ 、 $-NH-シクロアルケニル$ 、 $-O-シクロアルケニル$ 、 $-CO-シクロアルケニル$ 、 $-SO_2-シクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NHCO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-SO_2-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CONH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NHCO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-O-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-SO_2-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CO-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NHCO-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-CO-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-SO_2-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-CONH-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-NHCO-ヘテロシクロアルケニル$ 、 $-NH-ヘテロシ$

10

20

30

40

50

クロアルケニル、 $-O-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-CO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NH-$ アリール、 $-O-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-CO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、好ましくは $-Y_{C2}-R_{C2}$ は、 $-O-C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $-NH-C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $-N(C_{1 \sim 5})-C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $-O-C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $-NH-C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $-N(C_{1 \sim 5})-C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $-O-C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $-NH-C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $-N(C_{1 \sim 5})-C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CO-$ シクロアルキル、 $-CONH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CONH-$ シクロアルキル、 $-NHCO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NHCO-$ シクロアルキル、 $-NH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NH-$ シクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-O-$ シクロアルキル、 $-SO_2-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-SO_2-$ シクロアルキル、 $-CONH-$ シクロアルキル、 $-NHCO-$ シクロアルキル、 $-NH-$ シクロアルキル、 $-O-$ シクロアルキル、 $-CO-$ シクロアルキル、 $-SO_2-$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-O-$ シクロアルキル、 $-SO_2-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-CO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-NH-$ アリール、 $-O-(C_0 \sim 3)$ アルキレン)アリール、 $-(C_0 \sim 3)$ アルキレン) $-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0 \sim 3)$ ア

10

20

30

40

50

ルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - SO_2 -$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO$ アリール、 $-SO_2 -$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-CO-$ $(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - CO -$ ヘテロアリール、 $-CONH - (C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - CONH -$ ヘテロアリール、 $-NHCO - (C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - NHCO -$ ヘテロアリール、 $-NH - (C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - NH -$ ヘテロアリール、 $-O - (C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - O -$ ヘテロアリール、 $-SO_2 - (C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン}) - SO_2 -$ ヘテロアリール、 $-CONH -$ ヘテロアリール、 $-NHCO -$ ヘテロアリール、 $-NH -$ ヘテロアリール、 $-O -$ ヘテロアリール、 $-CO -$ ヘテロアリール及び $-SO_2 -$ ヘテロアリールから選択され、アルキル、アルケニル又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO - (N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) CONH_2$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) CONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) CON (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O)_2 (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (NH) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N = S (O) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P (O) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P (O) (O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})) (O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、及び $-P (O) (O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O)_2 (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (NH) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (O) (N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N = S (O) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO - \text{シクロアルキル}$ 、 $-COO (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO (C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-COO - \text{シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO - (N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N (C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-$

10

20

30

40

50

50

50

アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-P (O) (C₁~5 アル
 キル) (C₁~5 アルキル)、-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アル
 キル))、-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-CN、-(C₁~5 アルキレン)-OH、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-SH、-(C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-S (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (O) (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (O)₂ (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-S (O) (NH) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (O) (N (C₁~5 アル
 キル)) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-P (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アル
 キル))、-(C₁~5 アルキレン)-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH₂、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アル
 キル) (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-CO (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5
 アルキレン)-CONH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CON (C₁~5 アル
 キル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CO-(N-ヘ
 テロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NHCO-(C₁~5 アルキル)、
 -(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル)-CO (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5 アルキレン)-NHCONH-(C₁~5
 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5
 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-(C₁~5
 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH-(C₁~5 アルキル)、及び-(C₁~5
 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アル
 キル) から選択され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5
 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)-OH、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-
 S (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-SH、-(C₁~5 アルキレン)
 -S (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 ハロアルキル)、
 -NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5
 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)
 、-(C₁~5 アルキレン)-NH₂、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 アル
 キル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アル
 キレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 ハロ
 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CON
 H (C₁~5 アルキル)、及び-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選
 択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロ
 アルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5
 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂-NH (C₁~5 アルキル)
 、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、
 -N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-C
 ONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5
 アルキル) から選択される。

より好ましくは、-Yc₂-Rc₂は、-(C₀~3 アルキレン)-ヘテロシクロアル

キル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)
 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアル
 キル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 3$ アル
 キレン) ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘ
 テロシクロアルキル、 $-NH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0$
 ~ 3 アルキレン) $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロ
 シクロアルキル、($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-$ シクロアルキル、($C_0 \sim 3$ アルキレン)
 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキ
 ル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシ
 クロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、
 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアル
 キル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アル
 キレン) ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロシクロアル
 ケニル、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アル
 キレン) $-CONH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン)
 ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロシクロアルケニ
 ル、 $-NH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)
 $-NH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルケ
 ニル、($C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 3$ アル
 キレン) ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロ
 アルケニル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルケニ
 ル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O-$ ヘテロシクロアルケニル、 $CO-$ ヘテロシ
 クロアルケニル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、
 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ アリ
 ール、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO$
 $NH-$ アリール、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレ
 ン) $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アル
 キレン) $-NH-$ アリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アル
 キレン) $-O-$ アリール、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) アリール、 $-(C_0 \sim 3$
 アルキレン) $-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-N$
 $H-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3$
 アルキレン) ヘテロアリール、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロアリール、 $-(C$
 $0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテ
 ロアリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ (C
 $0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロアリ
 ール、 $-NH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-N$
 $H-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3$ アル
 キレン) $-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロアリール、 $-$
 $(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-N$
 $HCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘ
 テロアリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、好ましくは $-Y_{c2}-R_{c2}$
 は、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン)
 ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$
 $CONH-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-$
 $CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアル
 キル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ (C_0
 ~ 3 アルキレン) ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-$ ヘテロシク
 ロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキル、($C_0 \sim 3$ アルキレ
 ン) $-O-$ シクロアルキル、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) ヘテロシクロアルキル、
 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクロ

アルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$
ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2$ ヘテロシクロアルキル
、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール、 $-CO-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール
、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$
アリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-NH-$ アリール、 $-O-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ アリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ ア
リール、 $-NHCO-$ ア
リール、 $-NH-$ ア
リール、 $-O-$ ア
リール、 $-CO-$ ア
リール、 $-SO_2-$ ア
リール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-CO-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-CONH-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-CONH-$ ヘ
テロアリール、 $-NHCO-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘ
テロアリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0\sim_3 \text{アルキレン})-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選
択され、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは
、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim_5$ アルキル、 $C_1\sim_5$ ハロアルキル、
 $-O(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-CO-\text{シクロアルキル}$ 、 $-COO(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-COO(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-COO-\text{シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})-CO-(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})CONH-(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})CON(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-OCOONH_2$ 、 $-OCOONH-(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-OCONE(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCOO(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim_5 \text{アルキル})COO-(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-O(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-O(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(C_1\sim_5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(O)(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(O)_2(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(O)(NH)(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-S(O)(N(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-P(O)(C_1\sim_5 \text{アルキル})(C_1\sim_5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-P(O)(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))$ 、 $-(C_1\sim_5 \text{アルキレン})-P(O)(O(C_1\sim_5 \text{アルキル}))(C_1\sim_5 \text{アルキル})$

O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、- (C₁~5アルキレン)
 -P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)
 -NH₂- (C₁~5アルキレン)-NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)
)-NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル)
 (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハ
 ロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~
 5アルキレン)-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキ
 レン)-CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CO (C₁~5ハロアル
 キル)、- (C₁~5アルキレン)-CO-シクロアルキル、- (C₁~5アルキレン)
 -CONH₂、- (C₁~5アルキレン)-CONH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン)-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキ
 レン)-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCO- (C
 1~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル)-CO- (C₁~
 5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、- (C₁~5アルキレン)
 -NHCONH- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCON (C₁~
 5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル)
 CONH₂、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アル
 キル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル)
) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-OCONH₂、- (C₁~5アルキ
 レン)-OCONH- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-OCON (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCOO (C₁~
 5アルキル)、及び- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) COO- (C₁~
 5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロ
 ゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキ
 ル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (O)
 (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~
 5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S
 (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-N
 H₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アル
 キル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-
 (N-ヘテロシクロアルキル)、CO (C₁~5アルキル)、-COO (C₁~5アルキ
 ル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-CON (C₁~5アルキル)
 (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~
 5アルキル)、-N (C₁~5アルキル)-CO- (C₁~5アルキル)、-NHCONH
 2、-NHCONH- (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~
 5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH
 - (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~
 5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH- (C₁~5アルキル)、-OCON (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-NHCOO (C₁~5アルキル)、-N (C₁~
 5アルキル) COO- (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~
 5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、-
 P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-
 CN、- (C₁~5アルキレン)-OH、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5アルキ
 ル)、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)
)-SH、- (C₁~5アルキレン)-S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)
)-S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O) (C₁~5アルキ
 ル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキ
 レン)-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O)
 (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-P (O)
 (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-P (O) (O (

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-$ (W -ヘテロシクロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCOO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) $_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ (N -ヘテロシクロアルキル)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) $_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-$ ($C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) (

10

20

30

40

50

30

40

50

50

) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - OCO
 NH₂、- (C₁~5アルキレン) - OCONH- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アル
 キレン) - OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレ
 ン) - NHCOO (C₁~5アルキル)、及び- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アル
 キル) COO- (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置
 換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアル
 キル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~
 5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-
 S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~
 5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~
 5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキ
 ル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C
 1~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、
 -COO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-C
 ON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル
)、-NHCO- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アル
 キル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5アルキル)、-NHCON (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C
 1~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CON (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH- (C₁~5アル
 キル)、-OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-NHCOO (C₁~
 5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) COO- (C₁~5アルキル)、-P (O) (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C
 1~5アルキル))、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C
 1~5アルキレン) -CN、- (C₁~5アルキレン) -OH、- (C₁~5アルキレン
) -O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5ハロアルキル)、
 - (C₁~5アルキレン) -SH、- (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5アルキル)、
 - (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5ハロアルキル)
 、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)
 -S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (NH) (C₁
 ~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁
 ~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アル
 キル)、- (C₁~5アルキレン) -P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~
 5アルキル))、- (C₁~5アルキレン) -P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁
 ~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NH₂、- (C₁~5アルキレン) -NH (C
 1~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C
 1~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキ
 レン) -N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -
 (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5ハロアルキル
 (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -CO (C₁~5アルキル)、- (C₁
 ~5アルキレン) -CONH₂、- (C₁~5アルキレン) -CONH (C₁~5アルキル
)、- (C₁~5アルキレン) -CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C
 1~5アルキレン) -CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン
) -NHCO- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル
) -CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NHCONH₂、- (C₁~
 5アルキレン) -NHCONH- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N
 HCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C
 1~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) CON
 H- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) CON (C
 1~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -OCONH₂、-

10

20

30

40

50

(C₁~5アルキレン) - OCONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCOO (C₁~5アルキル)、及び - (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) COO - (C₁~5アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル) - N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル) - CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO - (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO - (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) - CO - (C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH - (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH - (C₁~5アルキル) - N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CN、- (C₁~5アルキレン) - OH、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - SH、- (C₁~5アルキレン) - S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NH₂ - (C₁~5アルキレン) - NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CONH₂、- (C₁~5アルキレン) - CONH (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CO - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCO - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) - CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCONH₂、- (C₁~5アルキレン) - NHCONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CONH - (C₁~5アルキル)、及び - (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - OH、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5ハロアルキル)、- SH、- S (C₁~5アルキル)、- S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - SH、- (C₁~5アルキレン) - S (C

10

20

30

40

50

$1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される。

10

【0076】

更により好ましくは、 $-Yc_2-Rc_2$ は、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ アリール、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリールから選択され、好ましくは $-Yc_2-Rc_2$ は、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ アリール、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-COO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO\text{-}(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{-CO}\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO\text{-}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-CN}$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-OH}$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-O}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-O}(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-SH}$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-S}(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-P}(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})\text{-P}(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$

20

30

40

50

ルキル))、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - (N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CO - (N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO - (N - \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO - (C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン}) - P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$

10

20

30

40

50

50

5 アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- (N$ $-$ ヘテロシクロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- CONH_2$ 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- CO$ $- (N$ $-$ ヘテロシクロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NHCO$ $- (C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $- CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NHCONH_2$ 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NHCONH$ $- (C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) C ONH_2 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH$ $- (C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- OH$ 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- SH$ 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ $- NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NH_2$ 、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (C_1 \sim 5$ アルキレン) $- N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- CONH_2$ 、 $- CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $- CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。

10

20

30

40

50

【0077】

更により好ましくは、 $-Yc2-Rc2$ は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリール、より好ましくは、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール、より好ましくはヘテロシクロアルキル及びヘテロアリール、更により好ましくはヘテロシクロアルキルから選択され、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N=S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $- (N$ $-$ ヘテロシクロアルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO$ $-$ シクロアルキル、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO$ $-$ シクロアルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ $- (N$ $-$ ヘテロシクロアルキル)、 $-NHCO$ $- (C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO$ $- (C_1 \sim 5$ アル

50

50

40

50

一実施形態において、 $-Yc_2-Rc_2$ は、ヘテロシクロアルケニルであり、ヘテロシクロアルケニルは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(N(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-N=S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-COO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-COO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-シクロアルキル$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)- $CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-OCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-NHCOO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $COO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-P(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(O(C₁~5アルキル))、 $-P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- CN 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- OH 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- SH 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(O)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(O)_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(O)(NH)(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(O)(N(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $P(O)(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(O(C₁~5アルキル))、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $P(O)(O(C_1\sim 5$ アルキル))(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- NH_2 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO-シクロアルキル$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル)- $CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $OCONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $OCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $OCON(C_1\sim 5$ アルキル)(C₁~5アルキル)

10

20

30

40

50

ル) (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCOO(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)COO-(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(O)(C₁~5アルキル)、-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-N=S(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-COO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH-(C₁~5アルキル)、-OCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-NHCOO(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)COO-(C₁~5アルキル)、-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-OCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCOO(C₁~5アルキル)

10

20

30

40

50

50

ルキル)、 $-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5 \text{アルキル}$ 、 $C_1\sim 5 \text{ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、及び $-CON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ から選択される。

10

【0079】

好ましくは、 $-Yc_2-Rc_2$ はアリールであり、 $-Yc_2-Rc_2$ は、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5 \text{アルキル}$ 、 $C_1\sim 5 \text{ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-CO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-COO(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-COO(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-COO\text{-シクロアルキル}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CO\text{-}(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})\text{-CO}\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})CONH\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})CON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCO\text{-}NH\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-OCON(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCOO(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})COO\text{-}(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-O(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-O(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(O)(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(O)_2(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(O)(NH)(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-S(O)(N(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-P(O)(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-P(O)(O(C_1\sim 5 \text{アルキル}))(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1\sim 5 \text{アルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})\text{-}(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1\sim 5 \text{ハロアルキル})(C_1\sim 5$

20

30

40

50

アルキル)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-OCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})COO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$

10

20

30

40

50

[illegible]

50

20

30

50

$1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) 2 ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - P (O) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) - CO- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCONH- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NHCON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CONH- ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され得、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - OH、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - SH、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-NH₂、-NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH₂、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- ($C_1 \sim 5$ アルキレン) - N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CONH₂、-CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び-CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-NH₂、-NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-CONH₂、-CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び-CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。

【0081】

好ましくは、-Y_{c2}-R_{c2}がヘテロシクロアルキルである場合、-Y_{c2}-R_{c2}は、モルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであり、ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、-O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-SH、-S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S (O)₂ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S (O) (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-S (O) (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、-N=S (O) ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)

、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-シクロアルキル$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-OCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCOO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($O(C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)_2(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)(N(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($O(C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)(O(C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCONH-(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OCON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCOO(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $COO-(C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5$ アルキル)

[illegible]

ル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$ (NH) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S(O)$ (N ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) (O ($C_1 \sim 5$ アルキル))、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-P(O)$ (O ($C_1 \sim 5$ アルキル)) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、より好

10

20

30

40

50

ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)から選択される。より好ましくは、 $-Yc_2-Rc_2$ は、ピペラジニルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) $_2$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (NH) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ (O) (N ($C_1\sim 5$ アルキル)) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N=S$ (O) ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-COO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-COO-シクロアルキル$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) CON ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-OCON$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCOO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) $COO-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-P$ (O) (O ($C_1\sim 5$ アルキル)) (O ($C_1\sim 5$ アルキル))、 $-P$ (O) (O ($C_1\sim 5$ アルキル)) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) $_2$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (NH) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-S$ (O) (N ($C_1\sim 5$ アルキル)) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1\sim 5$ アルキル)) (O ($C_1\sim 5$ アルキル))、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-P$ (O) (O ($C_1\sim 5$ アルキル)) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO$ ($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CONH$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CON$ ($C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCO-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-N$ ($C_1\sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン) $-NHCONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ ア

10

20

30

40

50

ルキレン) - NHCONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - OCONH₂ - (C₁~5アルキレン) - OCONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCOO (C₁~5アルキル)、及び - (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) COO - (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-COO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO - (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO - (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) - CO - (C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH - (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH - (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-OCONH₂、-OCONH - (C₁~5アルキル)、-OCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-NHCOO (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) COO - (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CN、- (C₁~5アルキレン) - OH、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - SH、- (C₁~5アルキレン) - S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、- (C₁~5アルキレン) - P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NH₂、- (C₁~5アルキレン) - NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CONH₂、- (C₁~5アルキレン) - CONH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - CO - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCO - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - N (C₁~5アルキル) - CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCONH₂、- (C₁~5アルキレン) - NHCONH - (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アル

10

20

30

40

50

20

30

50

ルキレン) - O (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) SH、- (C₁~5
 アルキレン) S (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - S (C₁~5 ハロアルキ
 ル)、- (C₁~5 アルキレン) S (O) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)
 S (O)₂ (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) S (O) (NH) (C₁~5 アル
 キル)、- (C₁~5 アルキレン) S (O) (N (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル
)、- (C₁~5 アルキレン) - P (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) - P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アルキル))、
 - (C₁~5 アルキレン) - P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル)、
 - (C₁~5 アルキレン) NH₂、- (C₁~5 アルキレン) NH (C₁~5 アルキル)、
 - (C₁~5 アルキレン) - NH (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N
 (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アル
 キル) (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) (N-ヘテロシクロアルキ
 ル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) - CO (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CO (C₁~5
 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - CO-シクロアルキル、- (C₁~5
 アルキレン) CONH₂、- (C₁~5 アルキレン) CONH (C₁~5 アルキル)、-
 (C₁~5 アルキレン) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCO
 - (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) - CO- (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCONH₂、- (C₁~5 アルキレン)
 NHCONH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCON (C₁~5 アル
 キル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CONH
 2、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、
 - (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - OCONH₂- (C₁~5 アルキレン) - OC
 ONH- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - OCON (C₁~5 アルキル
) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCOO (C₁~5 アルキル)、及
 び- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) COO- (C₁~5 アルキル) から独
 立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、CN、OH、
 C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロ
 アルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、S (O) (C₁~5 アルキル)、S (O)₂ (C₁~5
 アルキル)、S (O) (NH) (C₁~5 アルキル)、S (O) (N (C₁~5 アルキル)) (C₁~5
 アルキル)、-N=S (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-
 S (C₁~5 ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロ
 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 ハロアルキル)
 (C₁~5 アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)
 、COO (C₁~5 アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、CON (C₁~5
 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NH
 CO- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、N
 HCONH₂、NHCONH- (C₁~5 アルキル)、NHCON (C₁~5 アルキル)
 (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5 アルキル) CO
 NH- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5
 アルキル)、-OCONH₂、-OCONH- (C₁~5 アルキル)、-OCON (C₁~5
 アルキル) (C₁~5 アルキル)、NHCOO (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5
 アルキル) COO- (C₁~5 アルキル)、-P (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アル
 キル)、-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アルキル))、-P (O)
) (O (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CN、
 - (C₁~5 アルキレン) OH、- (C₁~5 アルキレン) O (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) -O (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) SH、-
 (C₁~5 アルキレン) S (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -S (C₁~5

50

$O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、好ましくはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される。より好ましくは、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は、アザシクロヘキセニルであり、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 SH 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CO-\text{シクロアルキル}$ 、 $COO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-COO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-COO-\text{シクロアルキル}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NHCON(C_1$

10

20

30

40

50

~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5
 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 ア
 ルキル) (C₁~5 アルキル)、-OCONH₂、-OCONH- (C₁~5 アルキル)
 、-OCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、NHCOO (C₁~5 アルキル
)、N (C₁~5 アルキル) COO- (C₁~5 アルキル)、-P (O) (C₁~5 アルキ
 ル) (C₁~5 アルキル)、-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アルキル
))、-P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (C
 1~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CN、- (C₁~5 アルキレン) OH、-
 (C₁~5 アルキレン) O (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -O (C₁~
 5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) SH、- (C₁~5 アルキレン) S (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -S (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アル
 キレン) S (O) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) S (O)₂ (C₁~5 アル
 キル)、- (C₁~5 アルキレン) S (O) (NH) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アル
 キレン) S (O) (N (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキ
 レン) -P (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -
 P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (O (C₁~5 アルキル))、- (C₁~5 アルキレン)
) -P (O) (O (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)
) NH₂、- (C₁~5 アルキレン) NH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)
) -NH (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) (C
 1~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアル
 キル)、- (C₁~5 アルキレン) (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アル
 キレン) N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -
 CO (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CO (C₁~5 ハロアルキル)、
 - (C₁~5 アルキレン) -CO-シクロアルキル、- (C₁~5 アルキレン) CONH₂
 、- (C₁~5 アルキレン) CONH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) C
 ON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) CO- (N-
 ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCO- (C₁~5 アルキル)、
 - (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、- (C
 1~5 アルキレン) NHCONH₂、- (C₁~5 アルキレン) NHCONH- (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキ
 ル)、- (C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) CONH₂、- (C₁~5 アルキ
 レン) N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)
) N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~
 5 アルキレン) -OCONH₂、- (C₁~5 アルキレン) -OCONH- (C₁~5 アル
 キル)、- (C₁~5 アルキレン) -OCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)
 、- (C₁~5 アルキレン) NHCOO (C₁~5 アルキル)、及び- (C₁~5 アルキ
 レン) N (C₁~5 アルキル) COO- (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ
 以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、CN、OH、C₁~5 アルキル、C
 1~5 ハロアルキル、O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、SH、S
 (C₁~5 アルキル)、S (O) (C₁~5 アルキル)、S (O)₂ (C₁~5 アルキル)、S
 (O) (NH) (C₁~5 アルキル)、S (O) (N (C₁~5 アルキル)) (C₁~5 アルキ
 ル)、-N=S (O) (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアル
 キル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、N (C₁~
 5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)
 、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、COO (C₁~5 アル
 キル)、CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、CON (C₁~5 アルキル) (C
 1~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5 アル
 キル)、N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、NHCONH₂、NH
 CONH- (C₁~5 アルキル)、NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)
 、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アル

キル)、N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-O
 CONH₂、-OCONH-(C₁~5アルキル)、-OCON(C₁~5アルキル)(C
 1~5アルキル)、NHCOO(C₁~5アルキル)、N(C₁~5アルキル)COO-(
 C₁~5アルキル)、-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(
 O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-P(O)(O(C₁~5アルキル
))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)
 OH、-(C₁~5アルキレン)O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O
 (C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)SH、-(C₁~5アルキレン)S
 (C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁
 ~5アルキレン)S(O)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)S(O)₂(C
 1~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-(C
 1~5アルキレン)S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレ
 ン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-(C₁~5アル
 キレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アル
 キレン)NH₂、-(C₁~5アルキレン)NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アル
 キレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5アルキ
 ル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5アルキル)(C₁~5
 ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~
 5アルキレン)N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレ
 ン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CONH₂、-(C₁~5アル
 キレン)CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CON(C₁~5アル
 キル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)CO-(N-ヘテロシクロアル
 キル)、-(C₁~5アルキレン)NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アル
 キレン)N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン
)NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)NHCONH-(C₁~5アルキル)、-
 (C₁~5アルキレン)NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁
 ~5アルキレン)N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)N(C₁
 ~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)N(C₁~5
 アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)
 -OCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-OCONH-(C₁~5アルキル)、-(C
 1~5アルキレン)-OCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5
 アルキレン)NHCOO(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)N(C₁~
 5アルキル)COO-(C₁~5アルキル)から選択され、より好ましくは、ハロゲン、
 -CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、
 -O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(O)(C₁~
 5アルキル)、-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-S(O)(NH)(C₁~5アルキ
 ル)、-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-N=S(O)(
 C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-
 NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)
 (C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(N-ヘ
 テロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁
 ~5アルキル)、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘ
 テロシクロアルキル)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)-
 CO-(C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~5アルキル
)、-NHCON(C₁
 ~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-N(C₁
 ~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CON(C₁
 ~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキ
 ル)、-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-P(O)

(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CN、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)₂(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(NH)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(O)(N(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(O(C₁~5アルキル))、-(C₁~5アルキレン)-P(O)(O(C₁~5アルキル))(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択され、好ましくはハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-OH、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-SH、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH₂、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択され、より好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択される。更により好ましくは、-Y_{C2}-R_{C2}は、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)で、好ましくは-CON(CH₃)₂によって置換された(好ましくはN-置換された)アザシクロヘキセニルである。好ましくは、本明細書で言及されるアザシクロヘキセニルは、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである。

[0083]

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態において、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ がヘテロシクロアルキルである場合、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-7-イル、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、9-オキサ-3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル、1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル、7-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-3-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナ-6-イル、7-オキサ-3,6,8-トリアザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、3-ピロリノ[3,4-c]ピラゾール-2-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル、又は2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イルである。

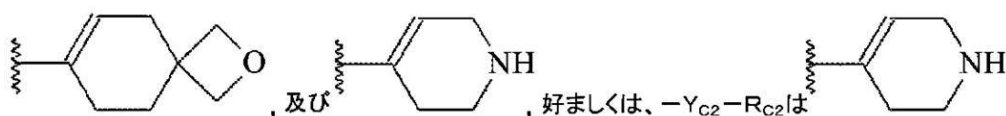
10

【0084】

特定の一実施形態において、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は：

【0085】

【化4】



20

【0086】

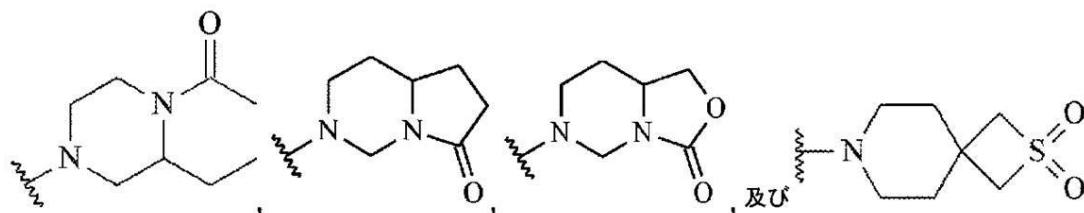
から選択される。

【0087】

特定の一実施形態において、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は：

【0088】

【化5】



30

【0089】

から選択される。

【0090】

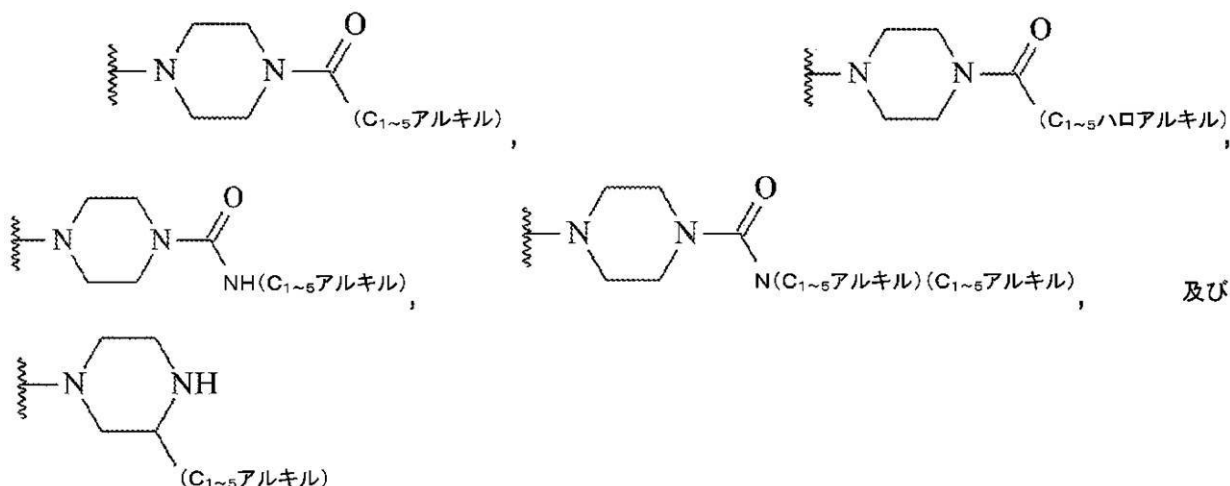
特定の一実施形態において、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は：

【0091】

40

50

【化 6】



10

【0092】

から選択される。

【0093】

X_4 は、N又はC-R_{C4}である。

【0094】

20

R_{C4}は、水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O(C₁~6アルキル)、-S(C₁~6アルキル)、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、-CO(C₁~6アルキル)、C₁~6ハロアルキル、-O(C₁~6ハロアルキル)、-S(C₁~6ハロアルキル)、-NH(C₁~6ハロアルキル)、-N(C₁~6ハロアルキル)₂、-CO(C₁~6ハロアルキル)、-(C₀~3アルキレン)シクロアルキル、-O-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-CO-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)シクロアルケニル、-O-(C₀~3アルキレン)-シクロアルケニル、-CO-(C₀~3アルキレン)-シクロアルケニル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-O-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-CO-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルケニル、-O-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルケニル、-CO-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルケニル、-(C₀~3アルキレン)-アリール、-O-(C₀~3アルキレン)-アリール、-CO-(C₀~3アルキレン)-アリール、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリール、-O-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリール及び-CO-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリール、好ましくは水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O(C₁~6アルキル)、-S(C₁~6アルキル)、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、-CO(C₁~6アルキル)、C₁~6ハロアルキル、-O(C₁~6ハロアルキル)、-S(C₁~6ハロアルキル)、-NH(C₁~6ハロアルキル)、-N(C₁~6ハロアルキル)₂、-CO(C₁~6ハロアルキル)、-(C₀~3アルキレン)シクロアルキル、-O-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-CO-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-O-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-CO-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-アリール、-O-(C₀~3アルキレン)-アリール、-CO-(C₀~3アルキレン)-アリール、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリール、-O-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリール及び-CO-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択される。アルキル又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)

30

40

50

ルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択され、好ましくは、アルキルは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO-$ ($N-ヘテロシクロアルキル$)、 $-NHCO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) $CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-(C_1 \sim 5$ アルキレン) $-NH$

10

20

30

40

50

(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)(C₁~5ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-CONH(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCONH₂-(C₁~5アルキレン)-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び-

(C₁~5アルキレン)-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択される。

【0095】

好ましくは、R_{C4}は、水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O(C₁~6アルキル)、-S(C₁~6アルキル)、-NH(C₁~6アルキル)、C₁~6ハロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルケニル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルケニル、-(C₀~3アルキレン)-アリール及び-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、好ましくは、水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O(C₁~6アルキル)、-S(C₁~6アルキル)、-NH(C₁~6アルキル)、C₁~6ハロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-アリール及び-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択される。アルキル又はアルキニル(好ましくはアルキル)は、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂-NH(C₁~5アルキル)-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁~5アルキル)、-CONH₂、CONH(C₁~5アルキル)、-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO-(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)-CO-(C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH-(C₁~5アルキル)、-NHCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5アルキル)CONH₂、-N(C₁~5アルキル)CONH-(C₁~5アルキル)、及び-N(C₁~5アルキル)CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から選択される。シクロアルキル、シクロアルケニ

ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})-CO(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ハロアルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{アルキル})$ から選択される。

【0096】

更に好ましくは R_{C4} は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、より好ましくは R_{C4} は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、及び $C_2 \sim 3$ アルキニルから選択され、更により好ましくは R_{C4} は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、更により好ましくは R_{C4} は、水素又はハロである。

【0097】

別の好ましい実施形態において、 R_{C4} は、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -シクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -アリール及び $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -ヘテロアリールから選択され、好ましくは、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{アルキレン})$ -ヘ

テロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ - アリール及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ - ヘテロアリールから選択される。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される。より好ましくは、 R_{C4} は、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ - シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ - ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ - ヘテロアリールから、好ましくはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールから選択される。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている

10

20

30

40

50

。更により好ましくは、 R_{C4} は、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択される。ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0098】

別の好ましい実施形態において、 R_{C4} は、 $-CH_2$ -シクロアルキル、 $-CH_2$ -シクロアルケニル、 $-CH_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CH_2$ -ヘテロシクロアルケニル、 $-CH_2$ -アリール及び $-CH_2$ -ヘテロアリールから選択され、好ましくは $-CH_2$ -シクロアルキル、 $-CH_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CH_2$ -アリール及び $-CH_2$ -ヘテロアリールから選択される。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(N$ -ヘテロシクロアルキル)、 $-CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-CO-(N$ -ヘテロシクロアルキル)、 $-NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)- $CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NHCON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- CN 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- OH 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- SH 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- NH_2 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ ハロアルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $CO-(N$ -ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル)- $CO-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $NHCON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル)、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CONH-(C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-(C_1\sim 5$ アルキレン)- $N(C_1\sim 5$ アルキル) $CON(C_1\sim 5$ アルキル) ($C_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$

10

20

30

40

50

ハロアルキル)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び
 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される。より好ましくは、
 R_{C4} は、 $-CH_2$ -ヘテロシクロアルキル及び $-CH_2$ -ヘテロアリールから選択され
 る。ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。
 【0099】

R_{C4} がヘテロアリールである場合、 R_{C4} は、好ましくは、イミダゾリル、ピリダジ
 ニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はインダゾリルであり、ヘ
 テロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$
 ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の
 基によって置換され得、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$
 ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO$

10

20

30

40

50

NH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される。

【0100】

R_{C4} がヘテロシクロアルキルである場合、R_{C4} は、好ましくは、モルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであって、ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び -N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CN、- (C₁~5 アルキレン) -OH、- (C₁~5 アルキレン) -O (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -O (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -SH、- (C₁~5 アルキレン) -S (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -S (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -NH₂、- (C₁~5 アルキレン) -NH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -NH (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CO (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CONH₂、- (C₁~5 アルキレン) -CONH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -NHCO- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -NHCONH₂、- (C₁~5 アルキレン) -NHCONH- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) CONH₂、- (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び - (C₁~5 アルキレン) -N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される。より好ましくは、R_{C4} は、ピペラジニルであり、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-

10

20

30

40

50

CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び-N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-CN、- (C₁~5 アルキレン)-OH、- (C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-SH、- (C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-NH₂、- (C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-CO (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-CONH₂、- (C₁~5 アルキレン)-CONH (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-NHCO- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-NHCONH₂、- (C₁~5 アルキレン)-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び- (C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される。更により好ましくは、任意選択でR_{C4}は、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) によって置換された (好ましくはN-置換された) ピペラジニル (好ましくはN-ピペラジニル) である。最も好ましくは、R_{C4}は、-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) で、好ましくは-CON (CH₃)₂ によって置換された (好ましくはN-置換された、好ましくは式 (I) に示される環系に結合したN原子とは異なるN原子によって置換された) ピペラジニル (好ましくはN-ピペラジニル) である。

【0101】

R_{C4} がヘテロシクロアルケニルである場合、R_{C4} は、オキサシクロヘキシニル又はアザシクロヘキセニルであり、好ましくは、R_{C4} は、アザシクロヘキセニルであり、ヘテロシクロアルケニルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-

$\text{NHCON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CONH}-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{O}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{O}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{SH}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{S}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{S}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-(\text{N}-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CO}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{CO}-(\text{N}-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NHCO}-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NHCONH}-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{NHCON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CONH}-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})\text{CON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{CON}(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される。

10

20

30

40

【0102】

$\text{R}_{\text{C}4}$ がヘテロシクロアルキルである別の好ましい実施形態において、 $\text{R}_{\text{C}4}$ は、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-7-イル、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、9-オキサ-3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル、1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル、7-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-3-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナ-6-イル、7-オキサ-3,6,8-トリアザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、3-ピロリノ[3,4-c]ピラゾール-2-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル、又は2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イルである。

【0103】

好ましくは、 X_2 がシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 X_4 は $\text{C}-\text{R}_{\text{C}4}$ であり、 $\text{R}_{\text{C}4}$ は、水素、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 及び $\text{C}_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル}$ から選択される。より好ましくは、 X_2 がシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 X_4 は $\text{C}-\text{R}_{\text{C}4}$ であり、 $\text{R}_{\text{C}4}$ は水素及びハロから選択される。

【0104】

50

更に好ましくは、 X_4 がシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 X_2 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの基のいずれも含まない。

【0105】

更に好ましくは、 X_2 がシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含み、 X_4 がシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 R_{C4} 及び $-Y_{C2}-R_{C2}$ は合わせて、12個以下の非水素原子、好ましくは10個以下の非水素原子を含む。

【0106】

X_5 は、N又は $C-R_{C5}$ である。好ましくは、 X_4 及び X_5 の1つ以下はNである。特定の好ましい実施形態において、 X_4 はNであり、 X_5 は $C-R_{C5}$ であり、好ましくは X_4 はNであり、 X_5 はCHである。特定の好ましい実施形態において、 X_4 は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 はNであり、好ましくは X_4 はCHであり、 X_5 はNである。特定の好ましい実施形態において、 X_4 は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 は $C-R_{C5}$ である。特定の好ましい実施形態において、 X_4 はCHであり、 X_5 はCHである。

【0107】

R_{C5} は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-O(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択される。好ましくは、 R_{C5} は、水素、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $-O(C_1\sim 3$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 3$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 3$ アルキル)、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択される。より好ましくは、 R_{C5} は、水素、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択される。

【0108】

R_4 は、 $Y_{R5}-R_{R5}$ である。

【0109】

Y_{R5} は、共有結合、 $C_1\sim 4$ アルキレン、 $C_2\sim 4$ アルケニレン、及び $C_2\sim 4$ アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-SO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-SO_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO_2(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-SO(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-SO_2(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO_2(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)、及び $-N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)から選択され、更に、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の $-CH_2$ 単位は、各々任意選択で、 $-O-$ 、 $NH-$ 、 $N(C_1\sim 5$ アルキル) $-$ 、 $CO-$ 、 $-COO-$ 、 $S-$ 、 $-SO-$ 、及び SO_2- から独立して選択される基によって置換され、好ましくは、 $-O-$ 、 $NH-$ 、 $N(C_1\sim 5$ アルキル) $-$ 、 $CO-$ 、 $S-$ 、 $-SO-$ 、及び SO_2- から選択される。好ましくは Y_{R5} は、共有結合、 $C_1\sim 2$ アルキレン、 $-CO-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CO-$ 、 $-CONH-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CONH$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-NHCO$

ー、 —NH— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —NH— 、 —O— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —O— 、 $\text{SO}_2\text{—}$ ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) $\text{SO}_2\text{—}$ 、 —CONH— 、 CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ー、 —NHCO— 、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) CO— 、 —NH— 、 —O— 、 —CO— 、 —COO— 及び $\text{—SO}_2\text{—}$ から選択される。 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキレンは、本明細書において、好ましくは $\text{—CH}_2\text{—}$ 基である。

【0110】

$\text{R}_{\text{R}5}$ は、 $\text{C}_1 \sim 12$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、好ましくは、 $\text{C}_1 \sim 12$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。好ましくは $\text{R}_{\text{R}5}$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される。より好ましくは $\text{R}_{\text{R}5}$ は、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。更により好ましくは、 $\text{R}_{\text{R}5}$ は、アリール及びヘテロアリールから選択される。最も好ましくは、 $\text{R}_{\text{R}5}$ はヘテロアリールである。アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、 —CN 、 —OH 、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —SH 、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 CONH_2 、 CONH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 —CN 、 —OH 、 $\text{—C}_1 \sim 5$ アルキル、 $\text{—C}_1 \sim 5$ ハロアルキル、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —SH 、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —SO ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —SO_2 ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —SO ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —SO_2 ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —NH_2 、 —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —CONH_2 、 —CONH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、及び —CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 —CN 、 —OH 、 $\text{—C}_1 \sim 5$ アルキル、 $\text{—C}_1 \sim 5$ ハロアルキル、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —O ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —SH 、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —S ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —NH_2 、 —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —NH ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —N ($\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、 —CONH_2 、 CONH ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル)、及び —CON ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。

【0111】

好ましくは、 $\text{Y}_{\text{R}5}$ は、共有結合、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン、 —CO— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —CO— 、 —CONH— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —CONH— 、 —NHCO— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —NHCO— 、 —NH— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —NH— 、 —O— ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) ー、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) —O— 、 $\text{SO}_2\text{—}$ ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン)、 — ($\text{C}_1 \sim 2$ アルキレン) $\text{SO}_2\text{—}$ 、 —CONH— 、 —NHCO— 、 —NH— 、 —O— 、 —CO 及び $\text{SO}_2\text{—}$ から選択される。したがって、好ましくは、 R_4 は、 — ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —シクロアルキル 、 —CO— ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —シクロアルキル 、 — ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —CO—シクロアルキル 、 —CONH— ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —シクロアルキル 、 — ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —CONH—シクロアルキル 、 —NHCO— ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —シクロアルキル 、 — ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —NHCO—シクロアルキル 、 —NH— ($\text{C}_0 \sim 2$ アルキレン) —シク

50

- (C₀~₂アルキレン) - NHCO - ヘテロアリール、- NH - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - NH - ヘテロアリール、- O - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - O - ヘテロアリール、SO₂ - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) SO₂ - ヘテロアリール、- CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ヘテロアリール、- NH - ヘテロアリール、- O - ヘテロアリール、- CO - ヘテロアリール、及び SO₂ - ヘテロアリールから選択され、好ましくは、- (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- CO - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - CO - シクロアルキル、- CONH - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - CONH - シクロアルキル、- NHCO - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - NHCO - シクロアルキル、- NH - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - NH - シクロアルキル、- O - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - O - シクロアルキル、SO₂ - (C₀~₂アルキレン) - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) SO₂ - シクロアルキル、- CONH - シクロアルキル、- NHCO - シクロアルキル、- NH - シクロアルキル、- O - シクロアルキル、- CO - シクロアルキル、SO₂ - シクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- CO - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - CO - ヘテロシクロアルキル、- CONH - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - NH - ヘテロシクロアルキル、- O - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - O - ヘテロシクロアルキル、SO₂ - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ヘテロシクロアルキル、- CO - ヘテロシクロアルキル、SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- (C₀~₂アルキレン) - アリール、- CO - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - CO - アリール、- CONH - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - CONH - アリール、- NHCO - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - NHCO - アリール、- NH - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - NH - アリール、- O - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - O - アリール、SO₂ - (C₀~₂アルキレン) - アリール、- (C₀~₂アルキレン) SO₂ - アリール、- CONH - アリール、- NHCO - アリール、- NH - アリール、- O - アリール、- CO - アリール、SO₂ - アリール、- (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- CO - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - CO - ヘテロアリール、- CONH - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - CONH - ヘテロアリール、- NHCO - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - NHCO - ヘテロアリール、- NH - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - NH - ヘテロアリール、- O - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) - O - ヘテロアリール、SO₂ - (C₀~₂アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀~₂アルキレン) SO₂ - ヘテロアリール、- CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ヘテロアリール、- NH - ヘテロアリール、- O - ヘテロアリール、- CO - ヘテロアリール、及び SO₂ - ヘテロアリールから選択される。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、- CN、- OH、- C₁~₅アルキル、- C₁~₅ハロアルキル、- O (C₁~₅アルキル)、- O (C₁~₅ハロアルキル)、- SH、- S (C₁~₅アルキル)、- SO (C₁~₅アルキル)、- SO₂ (C₁~₅アルキル)、- S (

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO_2$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。より好ましくは、 R_4 は、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-CO-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-CO-アリール$ 、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-CONH-アリール$ 、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-NHCO-アリール$ 、 $-NH-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-NH-アリール$ 、 $-O-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-O-アリール$ 、 SO_2- ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $SO_2-アリール$ 、 $-CONH-アリール$ 、 $-NHCO-アリール$ 、 $-NH-アリール$ 、 $-O-アリール$ 、 $-CO-アリール$ 、 $SO_2-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-CO-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-CO-ヘテロアリール$ 、 $-CONH-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-NHCO-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-NHCO-ヘテロアリール$ 、 $-NH-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-NH-ヘテロアリール$ 、 $-O-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-O-ヘテロアリール$ 、 SO_2- ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $SO_2-ヘテロアリール$ 、 $-CONH-ヘテロアリール$ 、 $-NHCO-ヘテロアリール$ 、 $-NH-ヘテロアリール$ 、 $-O-ヘテロアリール$ 、 $-CO-ヘテロアリール$ 、及び $SO_2-ヘテロアリール$ から選択され、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、 $-C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-SO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-SO_2$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SO_2$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。

10

20

30

40

【0112】

特定の実施形態では、 R_4 は、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-CO-$ シクロアルキル、好ましくは $-CO-$ シクロヘキシル、及び $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) $-CO-アリール$ 、好ましくは $-CO-$ フェニルから選択される。

【0113】

特定の実施形態では、 R_4 は、 $-COO-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) 又は $-CONH-$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される。

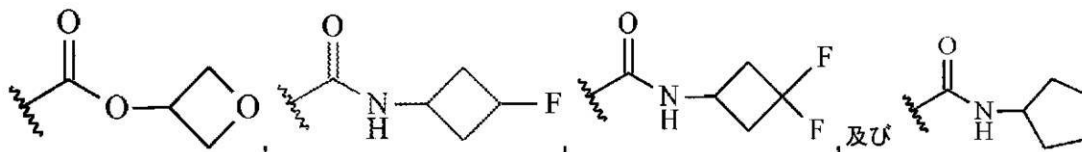
50

【0114】

特定の一実施形態では、 R_4 は：

【0115】

【化7】



【0116】

から選択される。

【0117】

好ましくは、 Y_{R5} は共有結合である。したがって、 R_4 は、好ましくは、 $C_{1\sim12}$ アルキル、 $C_{2\sim12}$ アルケニル、 $C_{2\sim12}$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、 $C_{1\sim12}$ アルキル、 $C_{2\sim12}$ アルケニル、 $C_{2\sim12}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。より好ましくは、 R_4 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。より好ましくは、 R_4 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。更により好ましくは、 R_4 はアリール及びヘテロアリールから選択される。最も好ましくは、 R_4 はヘテロアリールである。アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-C_{1\sim5}$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-SO$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-SO_2$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-SO$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-SO_2$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、好ましくはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{1\sim5}$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0118】

好ましくは、 R_4 は、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-C_{1\sim5}$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-SO$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-SO_2$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-SO$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-SO_2$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim5}$ ハロアルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_{1\sim5}$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_{1\sim5}$ アルキル) ($C_{1\sim5}$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

10

20

30

40

50

ルキル)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、好ましくはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換された5員ヘテロアリールである。5員ヘテロアリールは、好ましくは、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、又は1, 3, 4-チアジアゾリルから選択される。より好ましくは、5員ヘテロアリールは、1, 2, 4-チアジアゾリルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $-C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-SO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、好ましくはハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ によって置換され、より好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ によって置換され、更により好ましくは、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ によって置換され、好ましくは $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及び CF_3 から選択され、最も好ましくは、任意選択で、 $-CHF_2$ によって置換されている。

10

20

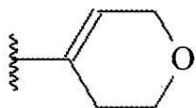
30

【0119】

特定の一実施形態では、 R_4 は、

【0120】

【化8】



【0121】

である。

【0122】

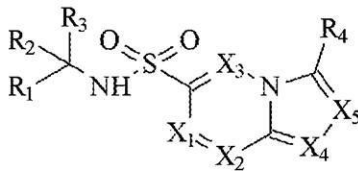
好ましくは、本発明は、式(I)の化合物に関し、 W は、 $-NHS(O)_2-$ である。したがって、別の実施形態では、本発明は、式(Ia)：

【0123】

40

50

【化 9】



(Ia)

【0124】

の化合物に関する。

10

【0125】

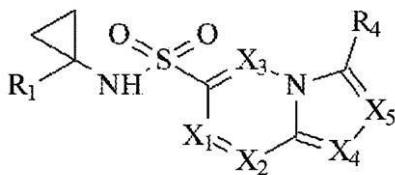
式 (I a) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0126】

好ましい実施形態において、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、好ましくは、式 (I a) の化合物は、式 (I b) :

【0127】

【化 10】



(Ib)

20

【0128】

の化合物である。

【0129】

式 (I b) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

30

【0130】

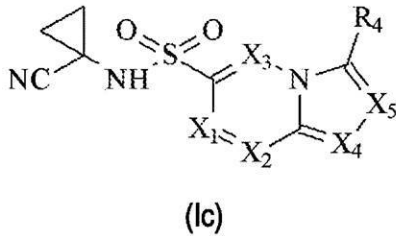
R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル、 $-(C_1 \sim 2)$ アルキレン $-OH$ 及び $-(C_1 \sim 2)$ アルキレン $-O-(C_1 \sim 2)$ アルキル からなる群から選択される。好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル 及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル からなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 は、シアノ、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル 及び $(C_1 \sim 2)$ アルキル、好ましくはシアノ、フルオロメチル 及び メチル からなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。したがって、好ましい実施形態では、式 (I b) の化合物は、式 (I c) :

40

【0131】

50

【化 1 1】



【0 1 3 2】

の化合物である。

10

【0 1 3 3】

式 (I c) の化合物中の R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0 1 3 4】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I) の化合物又は式 (I a) の化合物又は式 (I b) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式 (I) の化合物又は式 (I a) の化合物又は式 (I b) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

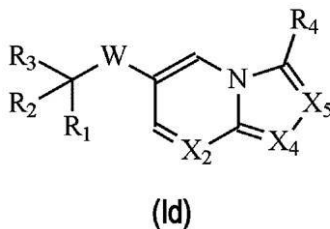
20

【0 1 3 5】

好ましくは、本発明の範囲内で、 X_1 及び X_3 は各々 CH である。したがって、好ましくは、本発明の式 (I) の化合物は、式 (I d)：

【0 1 3 6】

【化 1 2】



30

【0 1 3 7】

の化合物である。

【0 1 3 8】

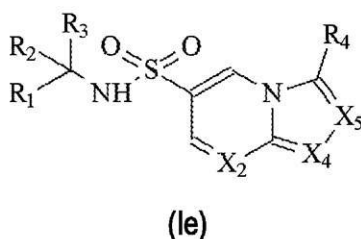
式 (I d) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0 1 3 9】

好ましくは、本発明は、式 (I) の化合物に関し、 W は、 $-NH-S(O)_2-$ である。したがって、好ましくは、本発明の式 (I d) の化合物は、式 (I e)：

【0 1 4 0】

【化 1 3】



40

【0 1 4 1】

の化合物である。

50

【 0 1 4 2 】

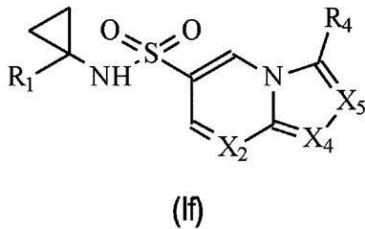
式 (I e) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 1 4 3 】

好ましい実施形態において、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、好ましくは、本発明の式 (I e) の化合物は、式 (I f) :

【 0 1 4 4 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 4 5 】

の化合物である。

【 0 1 4 6 】

式 (I f) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

20

【 0 1 4 7 】

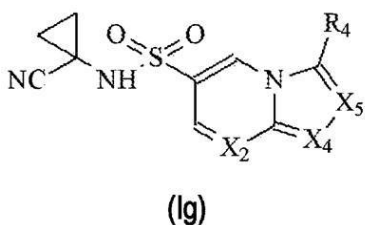
本発明の範囲内で、 R_1 は、好ましくは、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 は、シアノ、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim 2)$ アルキル、好ましくはシアノ、フルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。

【 0 1 4 8 】

したがって、好ましくは、本発明の式 (I f) の化合物は、式 (i g) :

【 0 1 4 9 】

【 化 1 5 】



30

【 0 1 5 0 】

の化合物である。

40

【 0 1 5 1 】

式 (I g) の化合物中の R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 1 5 2 】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I d) の化合物又は式 (I e) の化合物又は式 (I f) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式 (I d) の化合物又は式 (I e) の化合物又は式 (I f) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

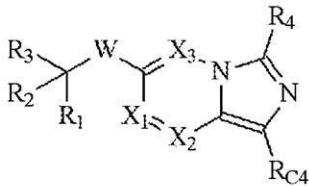
【 0 1 5 3 】

50

本発明に包含されるように、 X_4 は N 又は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 は N 又は $C-R_{C5}$ である。更に、上記で定義したように、好ましくは、 X_4 及び X_5 の 1 つ以下が N である。本発明の特定の実施形態では、 X_5 は N である。したがって、 X_5 が N である場合、好ましくは、 X_4 は $C-R_{C4}$ である。したがって、特定の好ましい実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ih) :

【0154】

【化16】



(Ih)

10

【0155】

の化合物である。

【0156】

式 (Ih) の化合物中の W、 R_{C4} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 及び X_3 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

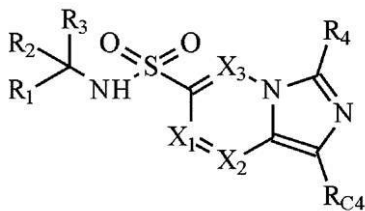
20

【0157】

好ましくは、本発明の範囲内で、W は、 $-NH-S(O)_2-$ である。したがって、好ましくは、式 (I) の化合物又は式 (Ia) の化合物又は式 (Ih) の化合物は、式 (Ii) :

【0158】

【化17】



(Ii)

30

【0159】

の化合物である。

【0160】

式 (Ii) の化合物中の R_{C4} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 及び X_3 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0161】

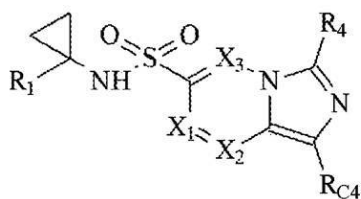
好ましい実施形態において、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、好ましくは、本発明の式 (Ii) の化合物は、式 (Ij) :

【0162】

40

50

【化 18】



(Ij)

【0163】

の化合物である。

10

【0164】

式 (I j) の化合物中の R_{C4}、R₁、R₄、X₁、X₂、及び X₃ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0165】

本発明の範囲内で、好ましくは、R₁ は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、(C₁~2) アルキル、(C₂) アルケニル、(C₂) アルキニル及び (C₁~2) ハロアルキルである。より好ましくは、R₁ は、シアノ、(C₁~2) ハロアルキル及び (C₁~2) アルキル、好ましくはシアノ、フルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、R₁ はシアノである。

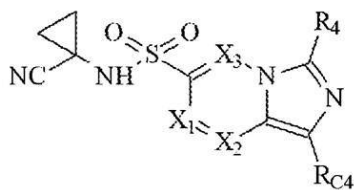
20

【0166】

したがって、好ましくは、本発明の範囲内において、本発明の式 (I) の化合物又は式 (I b) の化合物又は式 (I c) の化合物又は式 (I h) の化合物又は式 (I i) の化合物又は式 (I j) の化合物は、式 (I k) :

【0167】

【化 19】



(Ik)

30

【0168】

の化合物である。

【0169】

式 (I k) の化合物中の R_{C4}、R₄、X₁、X₂、及び X₃ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0170】

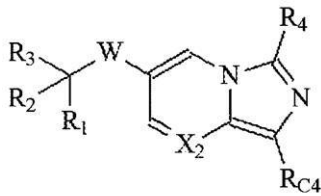
本発明の式 (I) の化合物の一実施形態では、X₁ 及び X₃ は各々 CH である。したがって、好ましくは、本発明の式 (I) の化合物は、式 (I L) :

40

【0171】

50

【化 2 0】



(IL)

【 0 1 7 2 】

の化合物である。

【 0 1 7 3 】

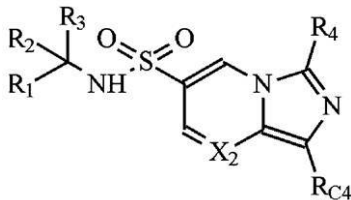
式 (IL) の化合物中の W、RC4、R1、R2、R3、R4、及び X2 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 1 7 4 】

好ましくは、本発明の範囲内で、W は、 $-NHS(O)_2-$ である。したがって、好ましくは、本発明の式 (IL) の化合物は、式 (Im) :

【 0 1 7 5 】

【化 2 1】



(Im)

【 0 1 7 6 】

の化合物である。

【 0 1 7 7 】

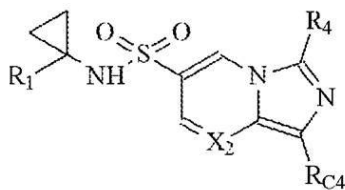
式 (IL) の化合物中の RC4、R1、R2、R3、R4 及び X2 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

【 0 1 7 8 】

好ましくは、R2 及び R3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、好ましくは、本発明の式 (Im) の化合物は、式 (In) :

【 0 1 7 9 】

【化 2 2】



(In)

【 0 1 8 0 】

の化合物である。

【 0 1 8 1 】

式 (In) の化合物中の RC4、R1、R4、及び X2 は、式 (I) の化合物について

10

20

30

40

50

上で定義したとおりである。

【0182】

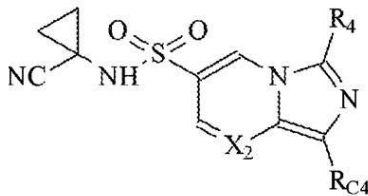
本発明の範囲内で、好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 は、シアノ、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim 2)$ アルキル、好ましくは、シアノ、フルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。

【0183】

したがって、好ましくは、本発明の範囲内で、式(I n)の化合物は、式(I o)：

【0184】

【化23】



(I o)

【0185】

の化合物である。

【0186】

式(I o)の化合物中の R_{C4} 、 R_4 及び X_2 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0187】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式(I L)の化合物又は式(I m)の化合物又は式(I n)の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式(I L)の化合物又は式(I m)の化合物又は式(I n)の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

【0188】

本発明の式(I)の化合物の一実施形態において、 R_4 は、アリール及びヘテロアリールから選択される。最も好ましくは、 R_4 はヘテロアリールである。アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。好ましくは、 R_4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル)($C_1 \sim 5$ アルキル)から独立して選択される1つ以上の基で任意選択によって置換された5員ヘテロアリールである。5員ヘテロアリールは、好ましくは、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、チアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、又は1,3,4-チアジアゾリルから選択される。より好ま

しくは、5員ヘテロアリアルは、1, 2, 4-チアジアゾリルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim 5$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-\text{O}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{O}$ ($\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{S}$ ($\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-\text{N}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{N}$ ($\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル) ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、及び $-\text{CON}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル) ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、任意選択で、 $\text{C}_1\sim 5$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル、 $-\text{O}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ ($\text{C}_1\sim 5$ アルキル) によって置換され、より好ましくは、任意選択で、 $\text{C}_1\sim 5$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキルによって置換され、更により好ましくは、任意選択で、 $\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキルによって置換され、好ましくは、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及び CF_3 から選択され、最も好ましくは、任意選択で、 $-\text{CHF}_2$ によって置換されている。

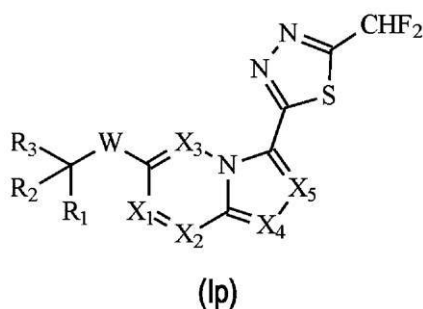
10

【0189】

したがって、好ましい実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Ip) :

【0190】

【化24】



20

【0191】

の化合物である。

【0192】

式 (Ip) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

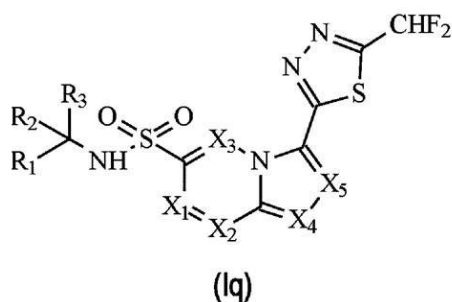
30

【0193】

好ましくは、 W は $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ である。したがって、本発明の範囲内において、式 (Ip) の化合物は、式 (Iq) :

【0194】

【化25】



40

【0195】

の化合物である。

【0196】

式 (Io) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

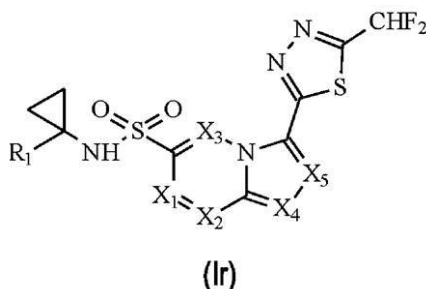
50

【 0 1 9 7 】

更に好ましい実施形態において、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。したがって、好ましい実施形態では、本発明の式 (I q) の化合物は、式 (I r) :

【 0 1 9 8 】

【 化 2 6 】



10

【 0 1 9 9 】

の化合物である。

【 0 2 0 0 】

式 (I r) の化合物中の R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

20

【 0 2 0 1 】

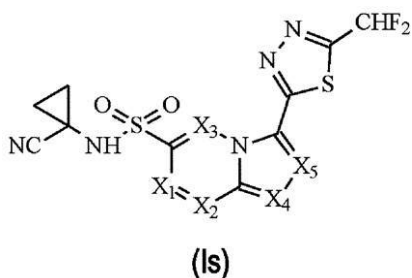
更に好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_1 \sim 2)$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R_1 は、シアノ、 $(C_1 \sim 2)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim 2)$ アルキル、好ましくは、シアノ、フルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。

【 0 2 0 2 】

したがって、好ましくは、本発明の範囲内で、式 (I r) の化合物は、式 (I s) :

【 0 2 0 3 】

【 化 2 7 】



30

【 0 2 0 4 】

の化合物である。

40

【 0 2 0 5 】

式 (I r) の化合物中の X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 2 0 6 】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I p) の化合物又は式 (I q) の化合物又は式 (I r) の化合物も包含されることに留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式 (I p) の化合物又は式 (I q) の化合物又は式 (I r) の化合物も包含されることに更に留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

50

【 0 2 0 7 】

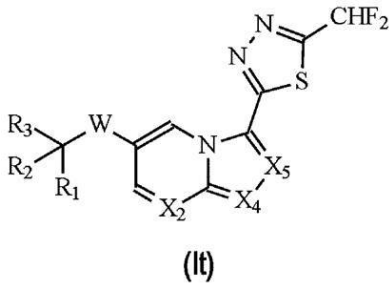
本発明の範囲内で更に好ましいのは、 X_1 及び X_3 が各々 CH である実施形態である。

【 0 2 0 8 】

したがって、本発明の式 (I p) の化合物は更に、式 (I p) の化合物が式 (I t) :

【 0 2 0 9 】

【 化 2 8 】



10

【 0 2 1 0 】

の化合物である実施形態に関する。

【 0 2 1 1 】

式 (I t) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

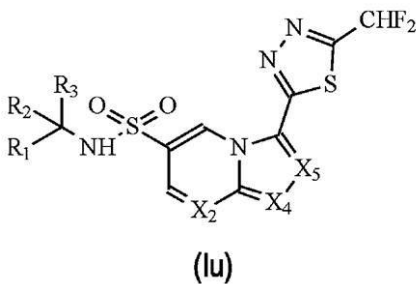
20

【 0 2 1 2 】

好ましくは、 W は $-NHS(O)_2-$ である。したがって、更に本発明の範囲内で、本発明の式 (I q) の化合物は、更に、式 (I q) の化合物が、式 (I u)

【 0 2 1 3 】

【 化 2 9 】



30

【 0 2 1 4 】

の化合物である実施形態に関する。

【 0 2 1 5 】

式 (I u) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 2 1 6 】

好ましくは、式 (I u) の化合物において R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。

40

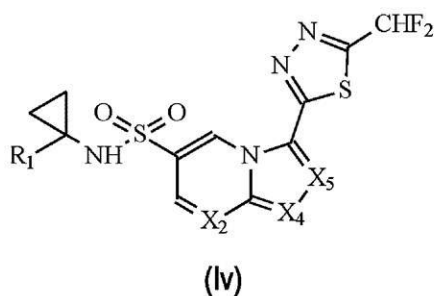
【 0 2 1 7 】

したがって、本発明によって更に包含されるように、本発明の式 (I r) の化合物は更に、式 (I r) の化合物が式 (I v)

【 0 2 1 8 】

50

【化 3 0】



10

【0 2 1 9】

の化合物である実施形態に関する。

【0 2 2 0】

式 (I v) の化合物中の R_1 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

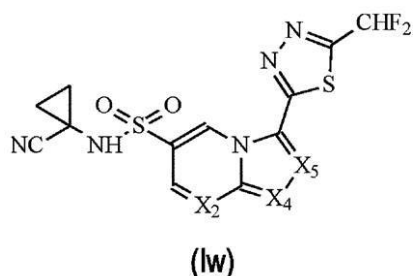
【0 2 2 1】

好ましくは R_1 はシアノであり、本発明の式 (I s) の化合物は更に、式 (I s) の化合物が式 (I w)

【0 2 2 2】

【化 3 1】

20



【0 2 2 3】

の化合物である実施形態に関する。

30

【0 2 2 4】

式 (I w) の化合物中の X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0 2 2 5】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I t) の化合物又は式 (I u) の化合物又は式 (I v) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内に、 R_1 がフルオロメチルである式 (I t) の化合物又は式 (I u) の化合物又は式 (I v) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

【0 2 2 6】

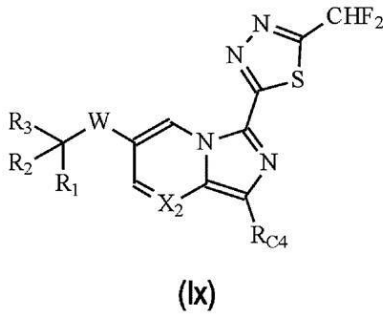
40

本発明に包含されるように、 X_4 は N 又は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 は N 又は $C-R_{C5}$ である。更に、上記で定義したように、好ましくは、 X_4 及び X_5 の 1 つ以下が N である。本発明の特定の実施形態では、 X_5 は N である。したがって、 X_5 が N である場合、好ましくは X_4 は、 $C-R_{C4}$ である。したがって、特定の好ましい実施形態において、式 (I t) の化合物は、式 (I x) :

【0 2 2 7】

50

【化 3 2】



10

【0 2 2 8】

の化合物である。

【0 2 2 9】

式 (I x) の化合物中の W、R_{C4}、R₁、R₂、R₃、及び X₂ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

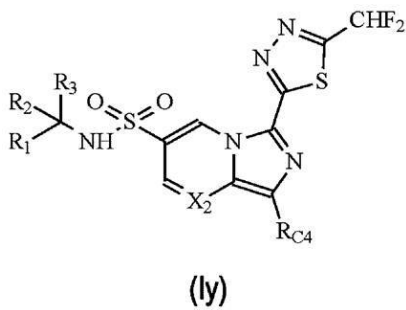
【0 2 3 0】

更に、したがって、好ましくは本発明の範囲内で、W は $-NH-S(O)_2-$ であり、特定の好ましい実施形態において、式 (I u) の化合物は、式 (I y) :

【0 2 3 1】

【化 3 3】

20



【0 2 3 2】

の化合物である。

【0 2 3 3】

式 (I y) の化合物中の R_{C4}、R₁、R₂、R₃、及び X₂ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

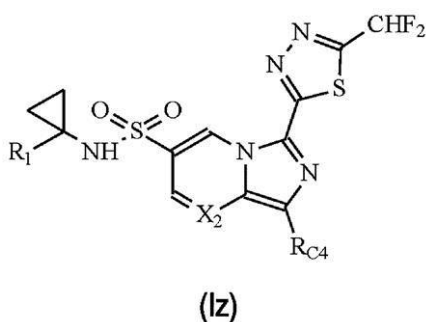
【0 2 3 4】

好ましくは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、更に、特定の好ましい実施形態において、式 (I v) の化合物は、式 (I z) :

【0 2 3 5】

【化 3 4】

40



50

【0236】

の化合物である。

【0237】

式(Iz)の化合物中の R_{C4} 、 R_1 、及び X_2 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

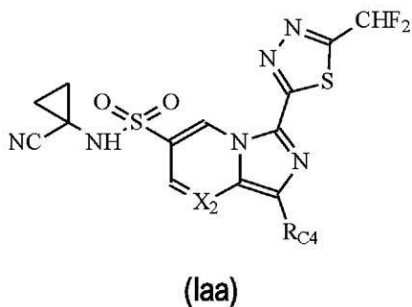
【0238】

本発明の範囲内で、好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、($C_1 \sim 2$)アルキル、(C_2)アルケニル、(C_2)アルキニル及び($C_1 \sim 2$)ハロアルキルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 は、シアノ、($C_1 \sim 2$)ハロアルキル及び($C_1 \sim 2$)アルキル、好ましくはシアノ、フルオロメチル及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R_1 はシアノである。したがって、更に、特定の好ましい実施形態では、式(Iw)の化合物は、式(Iaa)：

10

【0239】

【化35】



20

【0240】

の化合物である。

【0241】

式(Iaa)の化合物中の R_{C4} 、及び X_2 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0242】

しかしながら、本発明の範囲内に、 R_1 がメチルである式(Ix)の化合物又は式(Iy)の化合物又は式(Iz)の化合物も包含されることに留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式(Ix)の化合物又は式(Iy)の化合物又は式(Iz)の化合物も包含されることに更に留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

30

【0243】

好ましくは、本発明の範囲内で、 X_2 は $C-Y_{C2}-R_{C2}$ である。最も好ましくは、 $Y_{C2}-R_{C2}$ は、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ で、好ましくは $-CON(CH_3)_2$ によって置換された(好ましくはN-置換された、好ましくは式(I)に示される環系に結合したN原子とは異なるN原子で)ピペラジニル(好ましくはN-ピペラジニル)である。

40

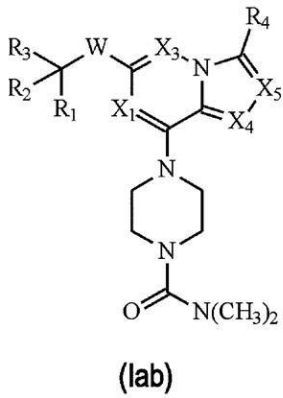
【0244】

したがって、好ましくは、本発明の式(I)の化合物は、式(Iab)：

【0245】

50

【化 3 6】



10

【0 2 4 6】

の化合物である。

【0 2 4 7】

式 (I a b) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

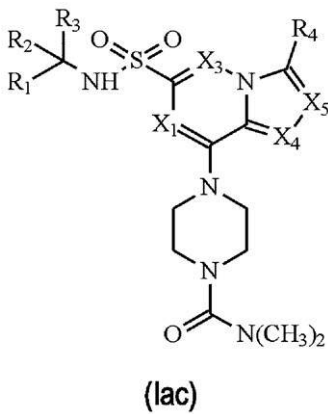
【0 2 4 8】

好ましくは、W は $-NH-S(O)_2-$ である。したがって、好ましくは、本発明の式 (I a) の化合物又は式 (I a b) の化合物は、式 (I a c) :

20

【0 2 4 9】

【化 3 7】



30

【0 2 5 0】

の化合物である。

【0 2 5 1】

式 (I a c) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0 2 5 2】

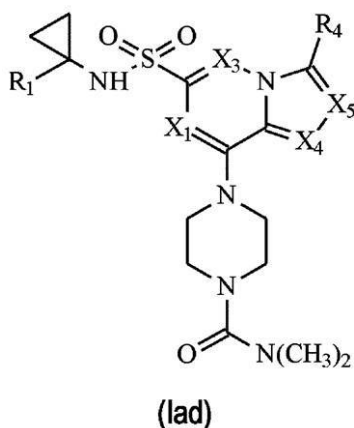
好ましくは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、更に、好ましくは、本発明の式 (I a c) の化合物又は式 (I b) の化合物は、式 (I a d) :

40

【0 2 5 3】

50

【化 3 8】



10

【 0 2 5 4】

の化合物である。

【 0 2 5 5】

式 (I a d) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_1 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

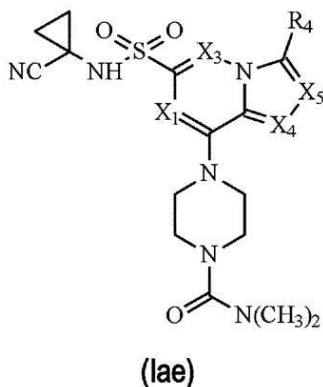
【 0 2 5 6】

したがって、更に、好ましくは、 R_1 はシアノであり、したがって、好ましくは、本発明の式 (I c) の化合物又は本発明の式 (I a d) の化合物は、式 (I a e) :

20

【 0 2 5 7】

【化 3 9】



30

【 0 2 5 8】

の化合物である。

【 0 2 5 9】

式 (I a e) の化合物中の R_4 、 X_1 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 2 6 0】

しかしながら、本発明の範囲内に、 R_1 がメチルである式 (I a b) の化合物又は式 (I a c) の化合物又は式 (I a d) の化合物も包含されることに留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内に、 R_1 がフルオロメチルである式 (I a b) の化合物又は式 (I a c) の化合物又は式 (I a d) の化合物も包含されることに留意されたい。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

40

【 0 2 6 1】

本発明の範囲内で更に好ましいのは、 X_1 及び X_3 が各々 CH である実施形態である。

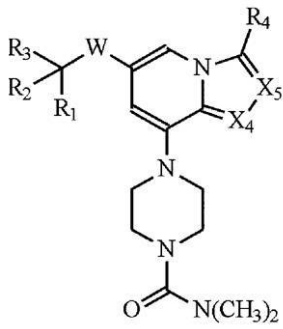
【 0 2 6 2】

したがって、本発明の式 (I a c) の化合物は、好ましくは、式 (I a g) :

50

【 0 2 6 3 】

【 化 4 0 】



(laf)

10

【 0 2 6 4 】

の化合物である。

【 0 2 6 5 】

式 (I a f) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₄ 及び X₅ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

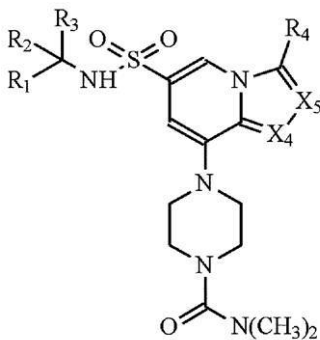
【 0 2 6 6 】

好ましくは、W は -NH-S(O)₂- である。したがって、更に、本明細書で定義される本発明の式 (I a d) の化合物又は式 (I a f) の化合物は、好ましくは、式 (I a g) :

20

【 0 2 6 7 】

【 化 4 1 】



(lag)

30

【 0 2 6 8 】

の化合物である。

【 0 2 6 9 】

式 (I a g) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄、X₄ 及び X₅ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

40

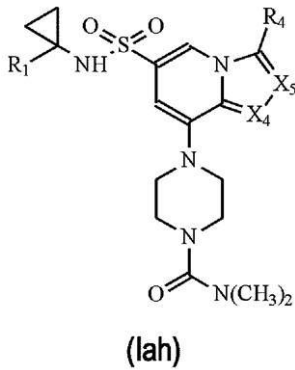
【 0 2 7 0 】

好ましくは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、更に、本発明の式 (I a e) の化合物又は式 (I a g) の化合物は、好ましくは、式 (I a h) :

【 0 2 7 1 】

50

【化 4 2】



10

【0 2 7 2】

の化合物である。

【0 2 7 3】

式 (I a h) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_4 及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

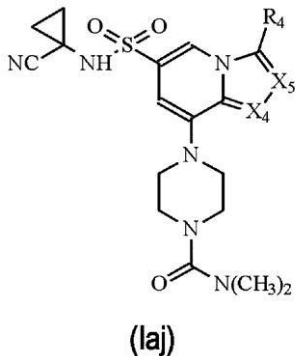
【0 2 7 4】

好ましくは、 R_1 はシアノである。したがって、更に、本発明の式 (I a f) の化合物又は本発明の式 (I a h) の化合物は、好ましくは、式 (I a i) :

20

【0 2 7 5】

【化 4 3】



30

【0 2 7 6】

の化合物である。

【0 2 7 7】

式 (I a i) の化合物中の R_4 、 X_4 及び X_5 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0 2 7 8】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I a f) の化合物又は式 (I a g) の化合物又は式 (I a h) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。あるいは、本発明の範囲内に、 R_1 がフルオロメチルである式 (I a f) の化合物又は式 (I a g) の化合物又は式 (I a h) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

40

【0 2 7 9】

本発明によって更に包含されるように、 X_4 は、N又はC- R_{C4} であり、 X_5 は、N又はC- R_{C5} である。更に、上記で定義したように、好ましくは、 X_4 及び X_5 の1つ以下がNである。本発明の特定の実施形態では、 X_5 はNである。したがって、 X_5 がNである場合、好ましくは X_4 は、C- R_{C4} である。

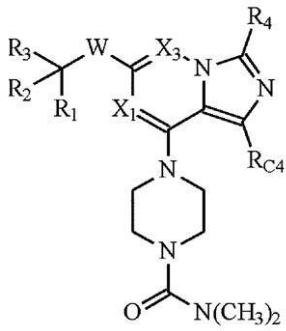
【0 2 8 0】

したがって、本発明の式 (I a b) の化合物は、好ましくは、式 (I a j) :

50

【 0 2 8 1 】

【 化 4 4 】



(Iaj)

10

【 0 2 8 2 】

の化合物である。

【 0 2 8 3 】

式 (I a j) の化合物中の W、R_{C4}、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁ 及び X₃ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

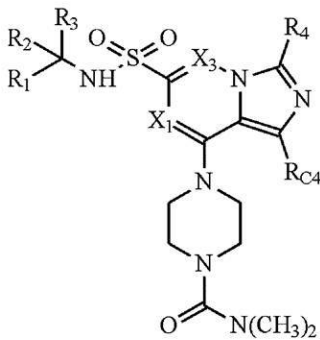
【 0 2 8 4 】

W は、好ましくは、-NH-S(O)₂- である。したがって、更に、本発明の式 (I a c) の化合物又は式 (I a j) の化合物は、好ましくは、式 (I a k) :

20

【 0 2 8 5 】

【 化 4 5 】



(Iak)

30

【 0 2 8 6 】

の化合物である。

【 0 2 8 7 】

式 (I a k) の化合物中の R_{C4}、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁ 及び X₃ は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

40

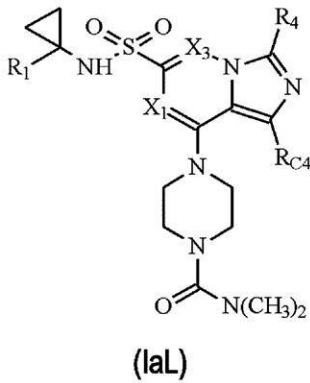
【 0 2 8 8 】

本明細書に開示されるように、好ましくは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。したがって、更に、本発明の式 (I a d) の化合物又は式 (I a k) の化合物は、好ましくは、式 (I a L) :

【 0 2 8 9 】

50

【化 4 6】



10

【0290】

の化合物である。

【0291】

式 (IaL) の化合物における R_{C4} 、 R_1 、 R_4 、 X_1 、及び X_3 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

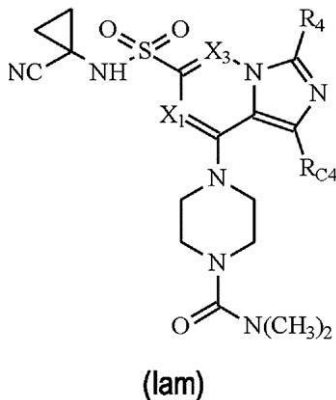
【0292】

更に好ましくは、 R_1 はシアノである。したがって、更に、本発明の式 (Iae) の化合物又は式 (IaL) の化合物は、好ましくは、式 (Iam)：

20

【0293】

【化 4 7】



30

【0294】

の化合物である。

【0295】

式 (Iam) の化合物中の R_{C4} 、 R_4 、 X_1 及び X_3 は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0296】

本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (Iaj) の化合物又は式 (Iak) の化合物又は式 (IaL) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。更に本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式 (Iaj) の化合物又は式 (Iak) の化合物又は式 (IaL) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

40

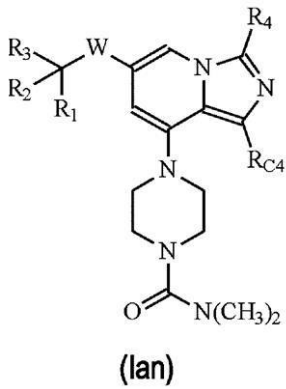
【0297】

したがって、更に、本発明の式 (Iaf) の化合物は、好ましくは、式 (Ian)

【0298】

50

【化 4 8】



10

【 0 2 9 9】

の化合物である。

【 0 3 0 0】

式 (Ian) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R_{C4} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

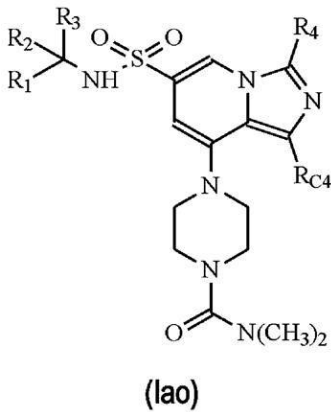
【 0 3 0 1】

したがって、更に、本発明の式 (Iag) の化合物は、好ましくは、式 (Iao)：

【 0 3 0 2】

20

【化 4 9】



30

【 0 3 0 3】

の化合物である。

【 0 3 0 4】

式 (Iao) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R_{C4} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 0 5】

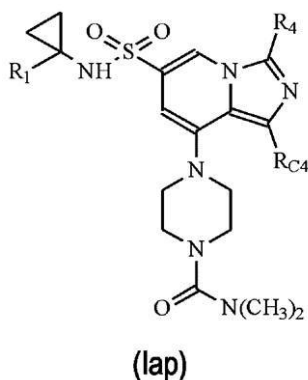
したがって、更に、本発明の式 (Iah) の化合物は、好ましくは、式 (Iap)：

【 0 3 0 6】

40

50

【化 5 0】



10

【0307】

の化合物である。

【0308】

式 (I a p) の化合物における R_1 、 R_4 、及び R_{C4} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

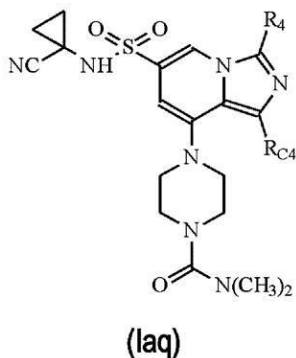
【0309】

したがって、更に、本発明の式 (I a i) の化合物は、好ましくは、式 (I a q) :

【0310】

20

【化 5 1】



30

【0311】

の化合物である。

【0312】

式 (I a q) の化合物中の R_4 及び R_{C4} は、本発明の式 (I) の化合物について定義されたとおりである。

【0313】

本発明によって更に包含されるように、 X_4 は、N 又は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 は、N 又は $C-R_{C5}$ である。更に、上記で定義したように、好ましくは、 X_4 及び X_5 の 1 つ以下が N である。本発明の特定の実施形態では、 X_4 は N である。したがって、 X_4 が N である場合、好ましくは、 X_5 は、 $C-R_{C5}$ である。

40

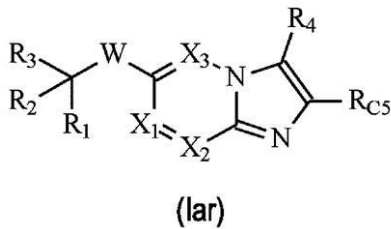
【0314】

したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I) の化合物は、式 (I a r) :

【0315】

50

【化 5 2】



【0316】

の化合物である。

10

【0317】

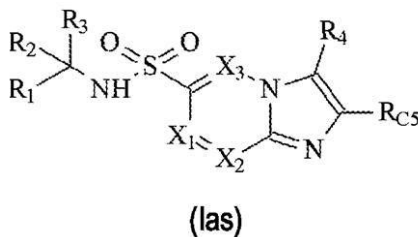
式 (I a r) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂、X₃、及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0318】

更に、したがって、Wは、好ましくは $\text{—NH—S(O)}_2\text{—}$ であるため、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I a) の化合物は、式 (I a s) :

【0319】

【化 5 3】



20

【0320】

の化合物である。

【0321】

式 (I a r) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂、X₃、及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

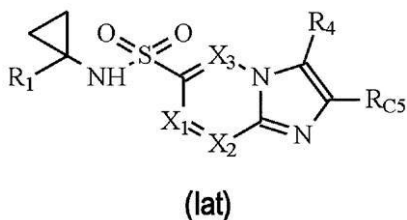
30

【0322】

更にしたがって、好ましくは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成するので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I b) の化合物は、式 (I a t) :

【0323】

【化 5 4】



40

【0324】

の化合物である。

【0325】

式 (I a t) の化合物中の R₁、R₄、X₁、X₂、X₃ 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0326】

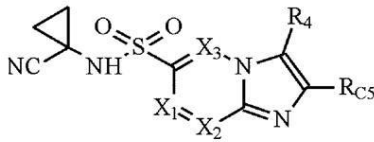
更に、したがって、好ましくは R₁ はシアノであるので、本発明の特定の好ましい実施

50

形態では、本発明の式 (I c) の化合物は、式 (I a u) :

【0327】

【化55】



(Iau)

10

【0328】

の化合物である。

【0329】

式 (I a u) の化合物中の R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0330】

しかしながら、本発明の範囲内には、 R_1 がメチルである式 (I a r) の化合物又は式 (I a s) の化合物又は式 (I a t) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はメチルである。更に本発明の範囲内には、 R_1 がフルオロメチルである式 (I a r) の化合物又は式 (I a s) の化合物又は式 (I a t) の化合物も包含される。本発明の特定の好ましい実施形態において、 R_1 はフルオロメチルである。

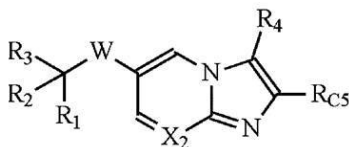
20

【0331】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I d) の化合物は、式 (I a v) :

【0332】

【化56】



(Iav)

30

【0333】

の化合物である。

【0334】

式 (I a v) の化合物における W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 、及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

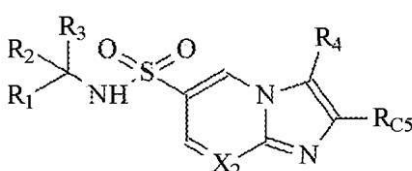
【0335】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I e) の化合物は、式 (I a w) :

40

【0336】

【化57】



(Iaw)

50

【0337】

の化合物である。

【0338】

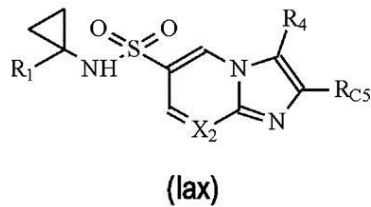
式（Iaw）の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式（I）の化合物について定義したとおりである。

【0339】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式（If）の化合物は、式（Iax）：

【0340】

【化58】



10

【0341】

の化合物である。

【0342】

式（Iax）の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式（I）の化合物について定義したとおりである。

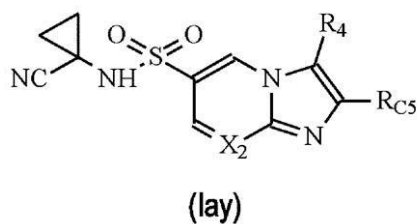
20

【0343】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式（Ig）の化合物は、式（Iay）：

【0344】

【化59】



30

【0345】

の化合物である。

【0346】

式（Iay）の化合物中の R_4 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式（I）の化合物について定義したとおりである。

【0347】

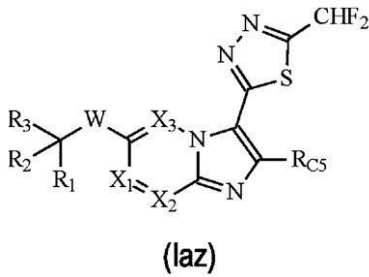
更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式（Ip）の化合物は、式（Iaz）：

40

【0348】

50

【化 6 0】



【 0 3 4 9】

の化合物である。

10

【 0 3 5 0】

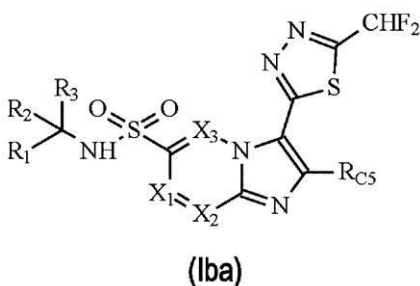
式 (I a z) の化合物における W、R₁、R₂、R₃、X₁、X₂、X₃、及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 5 1】

更に、したがって、好ましくは、Wは-NHS(O)₂-であるため、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I q) の化合物は、式 (I b a)：

【 0 3 5 2】

【化 6 1】



20

【 0 3 5 3】

の化合物である。

30

【 0 3 5 4】

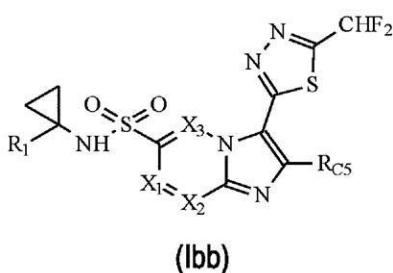
式 (I b a) の化合物における R₁、R₂、R₃、X₁、X₂、X₃、及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 5 5】

更に、したがって、好ましくは、R₂及びR₃は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成するので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I r) の化合物は、式 (I b b)：

【 0 3 5 6】

【化 6 2】



40

【 0 3 5 7】

の化合物である。

【 0 3 5 8】

50

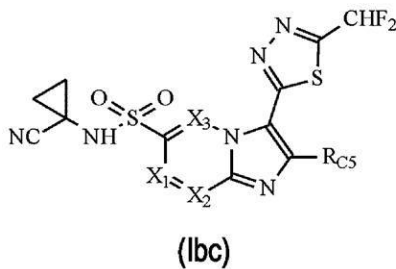
式 (I b b) の化合物中の R_1 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0359】

更に、したがって、好ましくは R_1 はシアノであるので、本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明の式 (I s) の化合物は、式 (I b c) :

【0360】

【化63】



10

【0361】

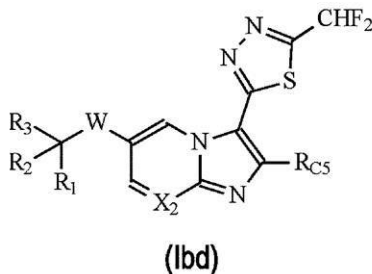
の化合物である。

【0362】

本発明の範囲内で更に好ましいのは、 X_1 及び X_3 が各々 CH である実施形態である。したがって、特定の好ましい実施形態において、式 (I t) の化合物は、式 (I b d) :

【0363】

【化64】



30

【0364】

の化合物である。

【0365】

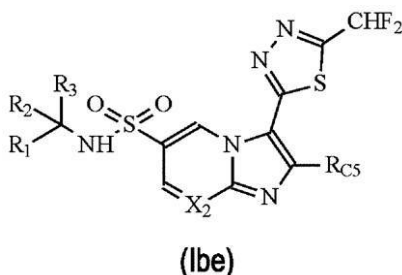
式 (I b d) の化合物中の W、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0366】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I u) の化合物は、式 (I b e) :

【0367】

【化65】



40

【0368】

の化合物である。

50

【 0 3 6 9 】

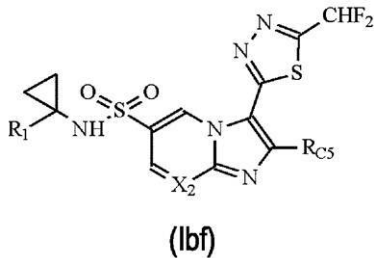
式 (I b e) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 7 0 】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I v) の化合物は、式 (I b f)

【 0 3 7 1 】

【 化 6 6 】



10

【 0 3 7 2 】

の化合物である。

【 0 3 7 3 】

式 (I b f) の化合物中の R_1 、 X_2 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

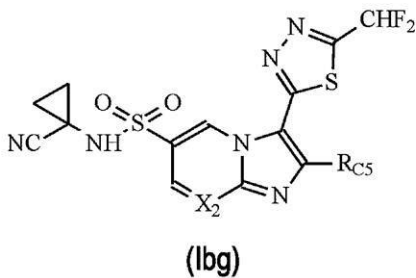
20

【 0 3 7 4 】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I w) の化合物は、式 (I b g) :

【 0 3 7 5 】

【 化 6 7 】



30

【 0 3 7 6 】

の化合物である。

【 0 3 7 7 】

式 (I b f) の化合物中の X_2 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 7 8 】

本発明の特定の実施形態において、好ましくは、 X_2 は、 $C-Y_{C2}-R_{C2}$ である。最も好ましくは、 $-Y_{C2}-R_{C2}$ は、 $-CON(C_1\sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1\sim 5$ アルキル) で、好ましくは $-CON(CH_3)_2$ によって置換された (好ましくは N-置換された、好ましくは式 (I) に示される環系に結合した N 原子とは異なる N 原子で) ピペラジニル (好ましくは N-ピペラジニル) である。

40

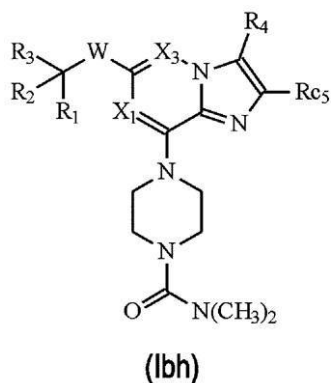
【 0 3 7 9 】

したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (I a b) の化合物は、式 (I b h) :

【 0 3 8 0 】

50

【化 6 8】



10

【0381】

の化合物である。

【0382】

式 (I b h) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₃ 及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

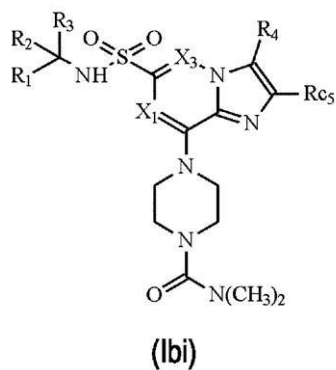
【0383】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (I a c) の化合物は、式 (I b i) :

20

【0384】

【化 6 9】



30

【0385】

の化合物である。

【0386】

式 (I b i) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₃ 及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0387】

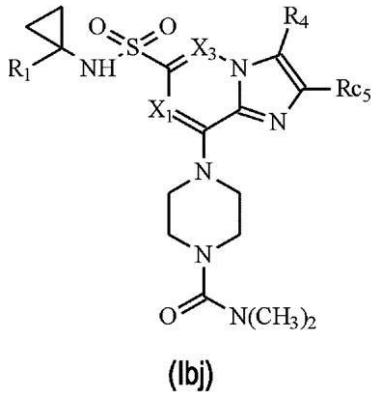
更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (I a d) の化合物は、式 (I b j) :

40

【0388】

50

【化 7 0】



10

【 0 3 8 9 】

の化合物である。

【 0 3 9 0 】

式 (I b i) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_1 、 X_3 及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

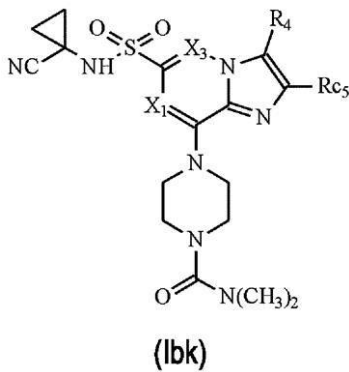
【 0 3 9 1 】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (I a e) の化合物は、式 (I b k) :

20

【 0 3 9 2 】

【化 7 1】



30

【 0 3 9 3 】

の化合物である。

【 0 3 9 4 】

式 (I b i) の化合物中の R_4 、 X_1 、 X_3 及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 3 9 5 】

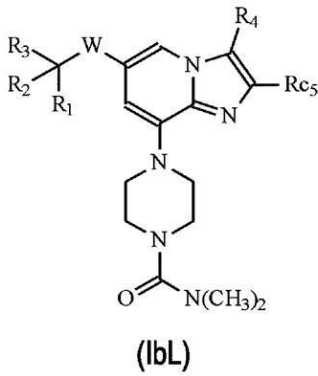
本発明の範囲内で更に好ましいのは、 X_1 及び X_3 が各々 CH である実施形態である。したがって、特定の好ましい実施形態において、式 (I a f) の化合物は、式 (I b L) :

40

【 0 3 9 6 】

50

【化 7 2】



10

【0397】

の化合物である。

【0398】

式 (IbL) の化合物中の W、R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

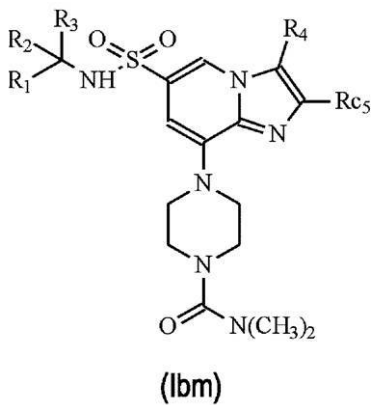
【0399】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (Iag) の化合物は、式 (Ibm)：

20

【0400】

【化 7 3】



30

【0401】

の化合物である。

【0402】

式 (Ibm) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R_{C5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【0403】

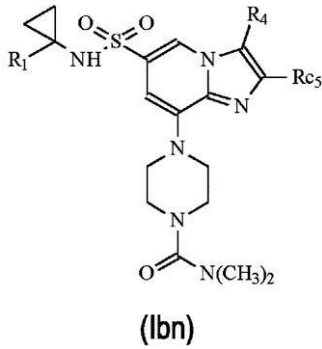
更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (Iah) の化合物は、式 (Ibn)：

40

【0404】

50

【化 7 4】



10

【 0 4 0 5】

の化合物である。

【 0 4 0 6】

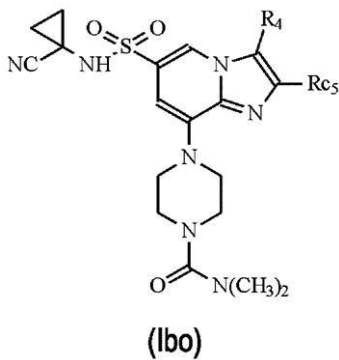
式 (I b n) の化合物中の R_1 、 R_4 、及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義したとおりである。

【 0 4 0 7】

更に、したがって、本発明の特定の好ましい実施形態において、式 (I a i) の化合物は、式 (I b o) :

【 0 4 0 8】

【化 7 5】



20

30

【 0 4 0 9】

の化合物である。

【 0 4 1 0】

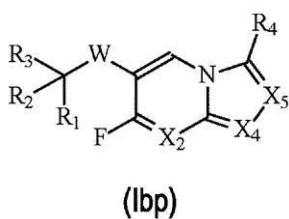
式 (I b n) の化合物中の R_4 及び R_{c5} は、本発明の式 (I) の化合物について定義されたとおりである。

【 0 4 1 1】

本発明の特定の実施形態において、 X_1 は C F であり、 X_3 は C H である。したがって、式 (I) の化合物は、式 (I b p) :

【 0 4 1 2】

【化 7 6】



40

【 0 4 1 3】

の化合物である。

50

【 0 4 1 4 】

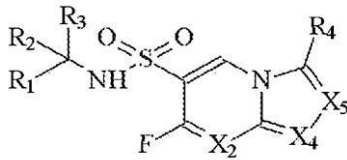
式 (I b p) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 1 5 】

更に、したがって、好ましくは W は $-NH-S(O)_2-$ であるので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I b p) の化合物は、式 (I b q) :

【 0 4 1 6 】

【 化 7 7 】



(Ibq)

10

【 0 4 1 7 】

の化合物である。

【 0 4 1 8 】

式 (I b q) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

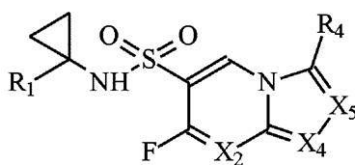
20

【 0 4 1 9 】

更に、したがって、好ましくは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成するので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I b q) の化合物は、式 (I b r) :

【 0 4 2 0 】

【 化 7 8 】



(Ibr)

30

【 0 4 2 1 】

の化合物である。

【 0 4 2 2 】

式 (I b r) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

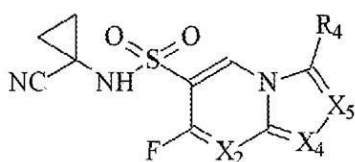
【 0 4 2 3 】

更に、したがって、好ましくは R_1 はシアノであるので、本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明の式 (I b r) の化合物は、式 (I b s) :

40

【 0 4 2 4 】

【 化 7 9 】



(Ibs)

50

【0425】

の化合物である。

【0426】

式(Ibs)の化合物中の R_4 、 X_2 、 X_4 、及び X_5 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0427】

しかしながら、 R_1 がメチル又はフルオロメチルである式(Ibp)、(Ibq)又は(Ibr)の化合物もまた本発明の範囲内に包含されることに留意されたい。

【0428】

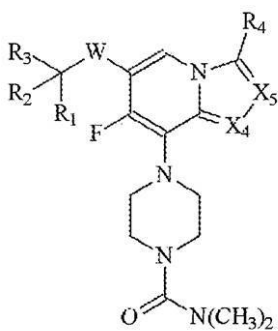
本発明の特定の実施形態において、好ましくは、 X_2 は $C-Y_{c2}-R_{c2}$ である。最も好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ は、 $-CON(C_1\sim 5\text{アルキル})(C_1\sim 5\text{アルキル})$ で、好ましくは $-CON(CH_3)_2$ によって置換された(好ましくはN-置換された、好ましくは式(I)に示される環系に結合したN原子とは異なるN原子で)ピペラジニル(好ましくはN-ピペラジニル)である。

【0429】

したがって、本発明の特定の実施形態において、式(Ibp)の化合物は、式(Ibt)

【0430】

【化80】



(Ibt)

【0431】

の化合物である。

【0432】

式(Ibt)の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_4 、及び X_5 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0433】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式(Ibq)の化合物は、式(Ibu)

【0434】

10

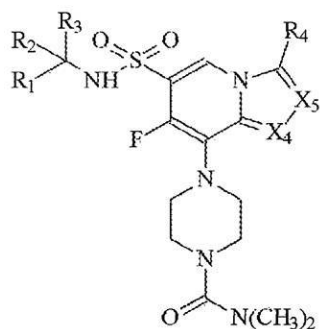
20

30

40

50

【化 8 1】



(Ibu)

10

【0 4 3 5】

の化合物である。

【0 4 3 6】

式 (Ibu) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

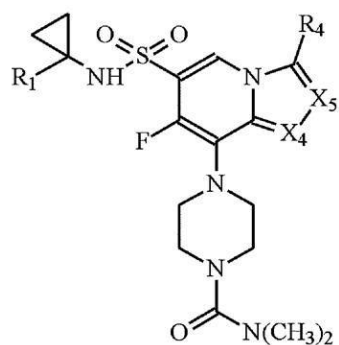
【0 4 3 7】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (Ibr) の化合物は、式 (Ibv) :

20

【0 4 3 8】

【化 8 2】



(Ibv)

30

【0 4 3 9】

の化合物である。

【0 4 4 0】

式 (Ibv) の化合物中の R_1 、 R_4 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0 4 4 1】

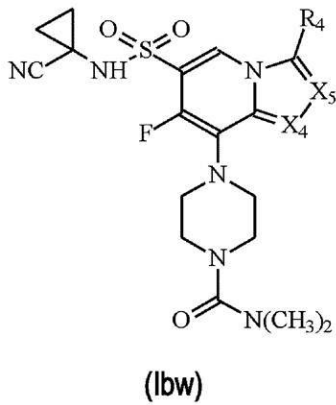
更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (Ibs) の化合物は、式 (Ibw) :

40

【0 4 4 2】

50

【化 8 3】



10

【 0 4 4 3 】

の化合物である。

【 0 4 4 4 】

式 (I b t) の化合物中の R_4 、 X_4 、及び X_5 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 4 5 】

しかしながら、 R_1 がメチル又はフルオロメチルである式 (I b t)、(I b u) 又は (I b v) の化合物もまた本発明の範囲内に包含されることに留意されたい。

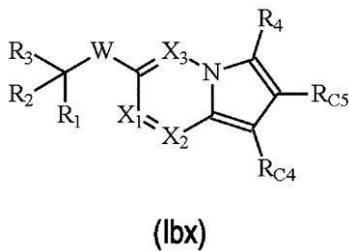
20

【 0 4 4 6 】

特定の好ましい実施形態において、 X_4 は $C-R_{C4}$ であり、 X_5 は $C-R_{C5}$ である。したがって、式 (I) の化合物は、特定の実施形態では、式 (I b x) :

【 0 4 4 7 】

【化 8 4】



30

【 0 4 4 8 】

の化合物である。

【 0 4 4 9 】

式 (I b x) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 5 0 】

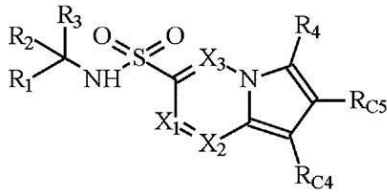
更に、したがって、好ましくは W は $-NH-S(O)_2-$ であるので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (I b x) の化合物は、式 (I b y) :

40

【 0 4 5 1 】

50

【化 8 5】



(lby)

【 0 4 5 2】

の化合物である。

【 0 4 5 3】

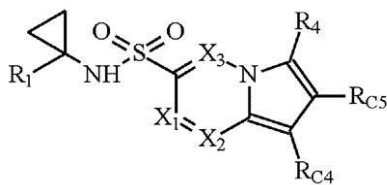
式 (l b y) の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 5 4】

更に、したがって、好ましくは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成するので、本発明の特定の好ましい実施形態において、本発明の式 (l b y) の化合物は、式 (l b z) :

【 0 4 5 5】

【化 8 6】



(lbz)

【 0 4 5 6】

の化合物である。

【 0 4 5 7】

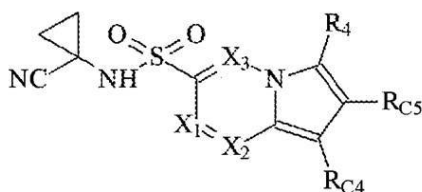
式 (l b z) の化合物中の R_1 、 R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 5 8】

更に、したがって、好ましくは R_1 はシアノであるので、本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明の式 (l b z) の化合物は、式 (l c a) :

【 0 4 5 9】

【化 8 7】



(lca)

【 0 4 6 0】

の化合物である。

【 0 4 6 1】

式 (l c a) の化合物中の R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は、式 (I) の

10

20

30

40

50

化合物について上で定義したとおりである。

【0462】

しかしながら、 R_1 がメチル又はフルオロメチルである式(Ibx)、(Iby)又は(Ibz)の化合物もまた本発明の範囲内に包含されることに留意されたい。

【0463】

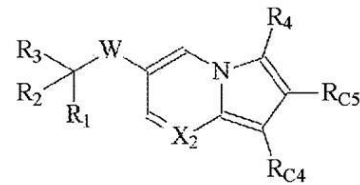
特定の好ましい実施形態において、 X_1 はCHであり、 X_3 はCHである。

【0464】

したがって、本発明の特定の実施形態において、式(Ibx)の化合物は、式(Icb)

【0465】

【化88】



(lcb)

【0466】

の化合物である。

【0467】

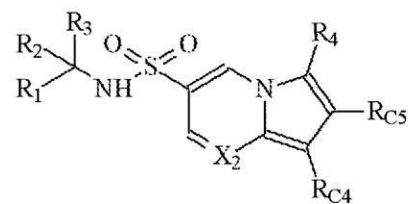
式(Icb)の化合物中のW、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 RC_4 、 RC_5 、及び X_2 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0468】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式(Iby)の化合物は、式(Icc)

【0469】

【化89】



(lcc)

【0470】

の化合物である。

【0471】

式(Icc)の化合物中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 RC_4 、 RC_5 、及び X_2 は、式(I)の化合物について上で定義したとおりである。

【0472】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式(Ibz)の化合物は、式(Icd)

【0473】

10

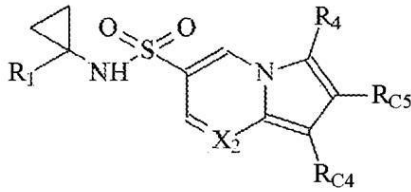
20

30

40

50

【化 9 0】



(lcd)

【 0 4 7 4 】

の化合物である。

【 0 4 7 5 】

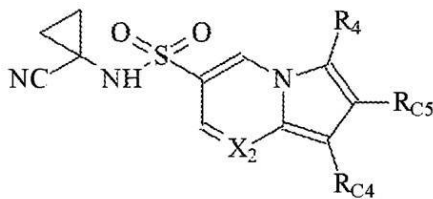
式 (I c d) の化合物中の R_1 、 R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、及び X_2 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 7 6 】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (I c a) の化合物は、式 (I c e) :

【 0 4 7 7 】

【化 9 1】



(lce)

【 0 4 7 8 】

の化合物である。

【 0 4 7 9 】

式 (I c e) の化合物中の R_4 、 R_{C4} 、 R_{C5} 、及び X_2 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである。

【 0 4 8 0 】

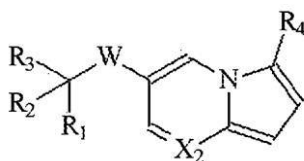
特定の好ましい実施形態において、 X_4 は CH であり、 X_5 は CH である。

【 0 4 8 1 】

したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (I c b) の化合物は、式 (I c f) :

【 0 4 8 2 】

【化 9 2】



(lcf)

【 0 4 8 3 】

の化合物である。

【 0 4 8 4 】

式 (I c f) の化合物中の W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び X_2 は、式 (I) の化合物

10

20

30

40

50

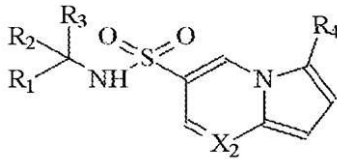
物について上で定義したとおりである。

【 0 4 8 5 】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (I c c) の化合物は、式 (I c g) :

【 0 4 8 6 】

【 化 9 3 】



(lcg)

10

【 0 4 8 7 】

の化合物である。

【 0 4 8 8 】

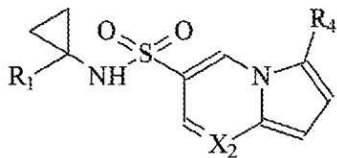
式 (I c g) の化合物中の R₁、R₂、R₃、R₄、及び X₂ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 8 9 】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (I c d) の化合物は、式 (I c h) :

【 0 4 9 0 】

【 化 9 4 】



(lch)

30

【 0 4 9 1 】

の化合物である。

【 0 4 9 2 】

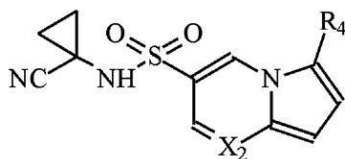
式 (I c h) の化合物中の R₁、R₄、及び X₂ は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【 0 4 9 3 】

更に、したがって、本発明の特定の実施形態において、式 (I c d) の化合物は、式 (I c i) :

【 0 4 9 4 】

【 化 9 5 】



(lci)

40

【 0 4 9 5 】

の化合物である。

【 0 4 9 6 】

50

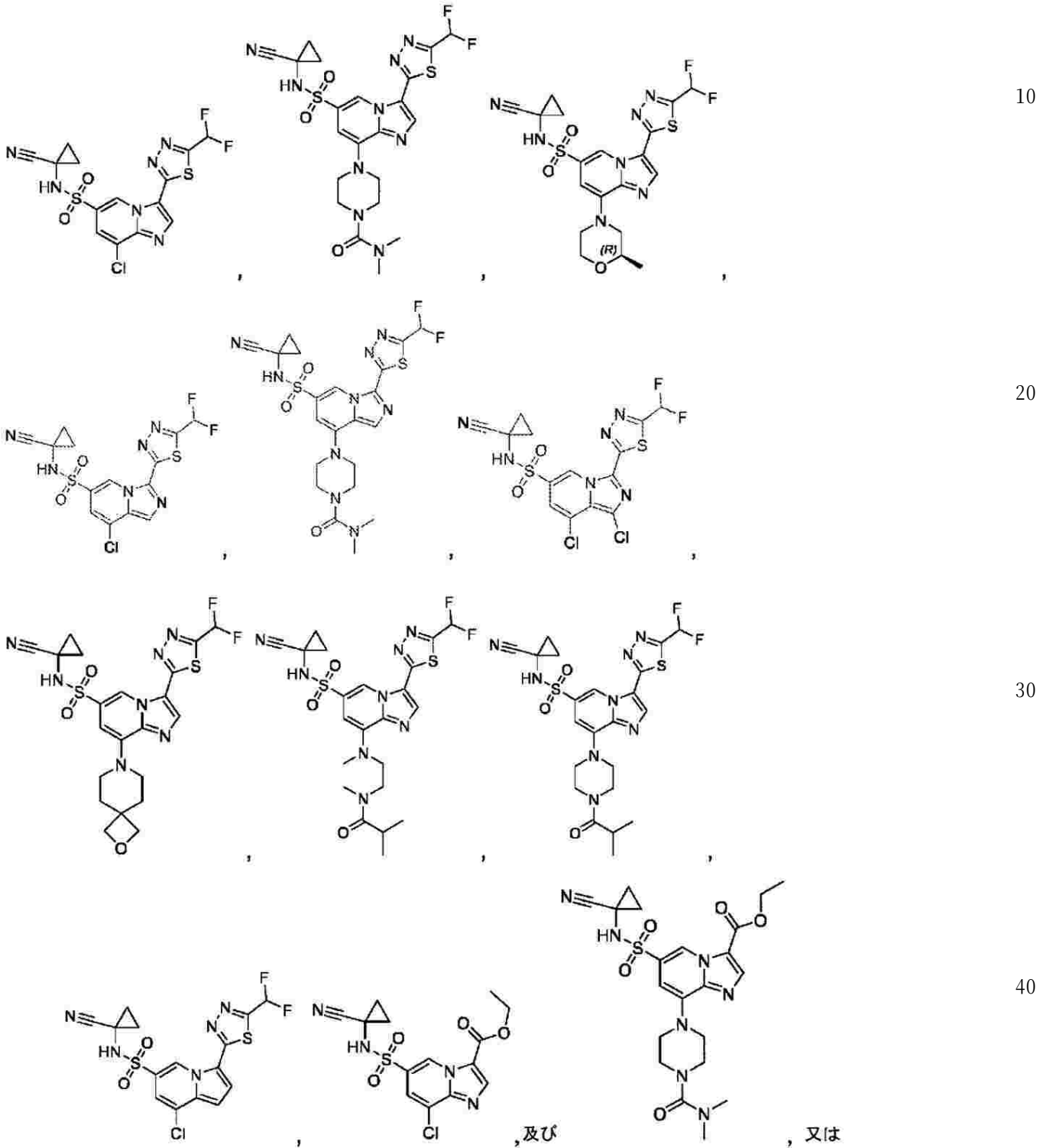
式 (I c i) の化合物中の R_4 及び X_2 は、式 (I) の化合物について上で定義したとおりである。

【0497】

式 (I) の好ましい化合物は、以下の化合物：

【0498】

【化96】



【0499】

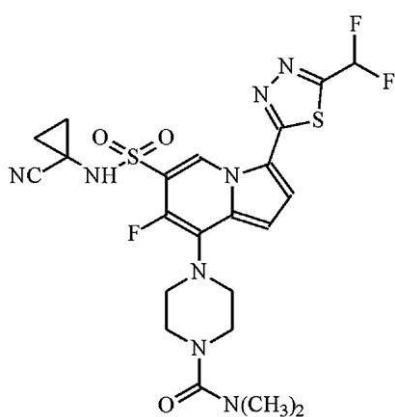
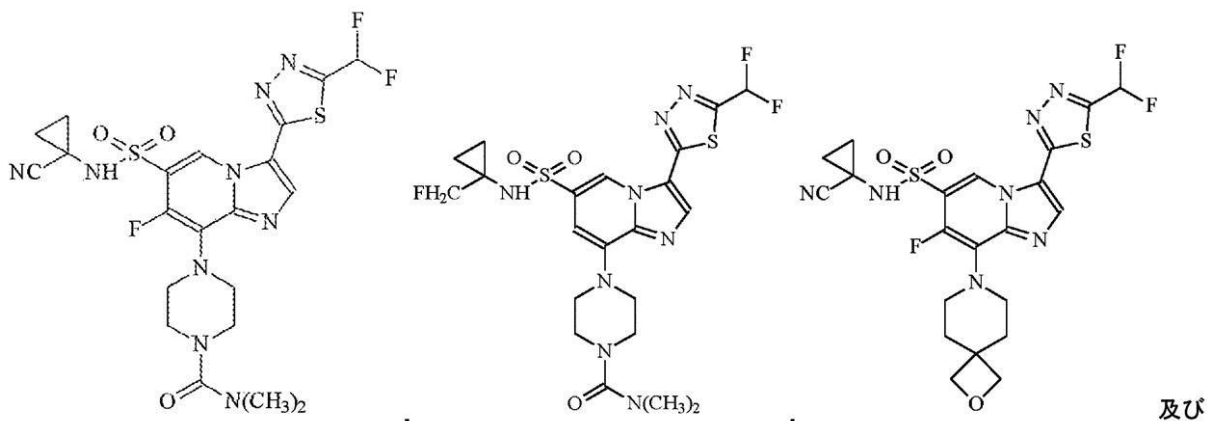
そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグから選択される。

【 0 5 0 0 】

更に好ましい式 (I) の化合物は、

【 0 5 0 1 】

【 化 9 7 】



【 0 5 0 2 】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグから選択される。

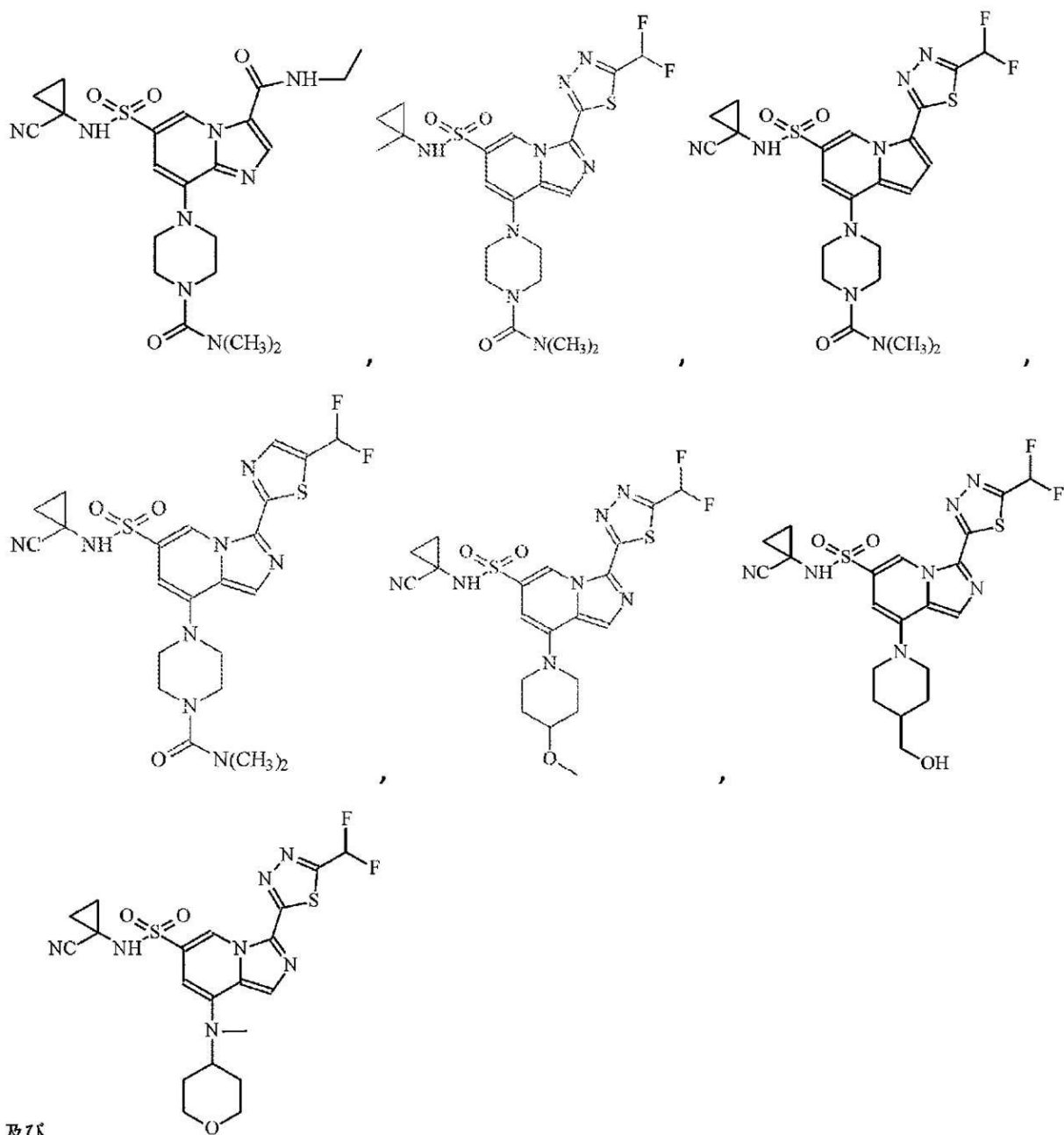
30

【 0 5 0 3 】

更に好ましい式 (I) の化合物は：

【 0 5 0 4 】

【化 9 8】



【 0 5 0 5 】

から選択される。

【 0 5 0 6 】

更に好ましい式 (I) の化合物は：

【 0 5 0 7 】

10

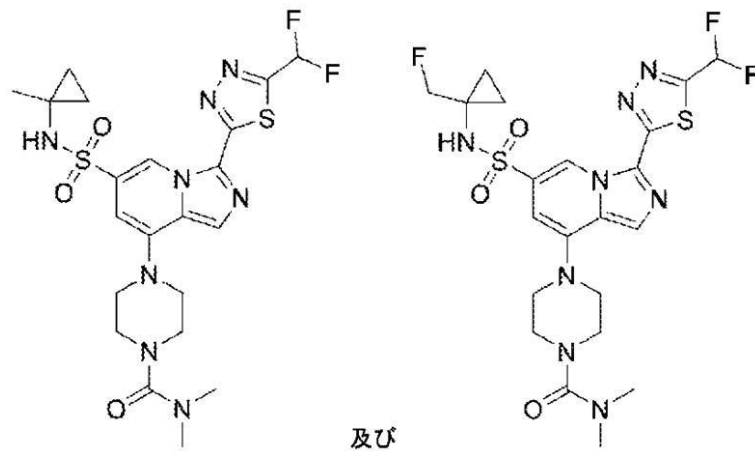
20

30

40

50

【化 9 9】



10

【 0 5 0 8】

から選択される。

【 0 5 0 9】

更に好ましい式（I）の化合物は：

【 0 5 1 0】

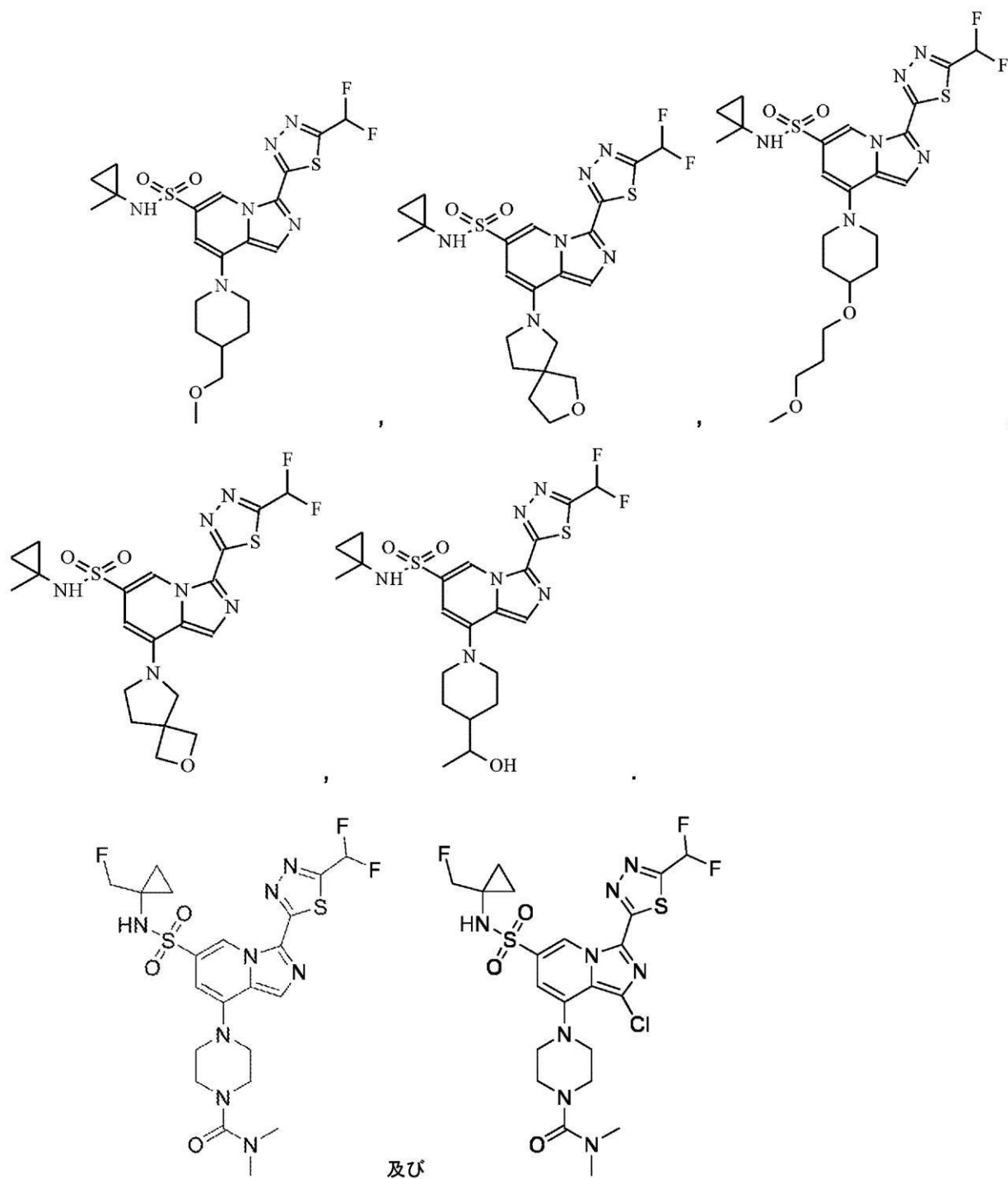
20

30

40

50

【化 1 0 0】



10

20

30

40

【0 5 1 1】

から選択される。

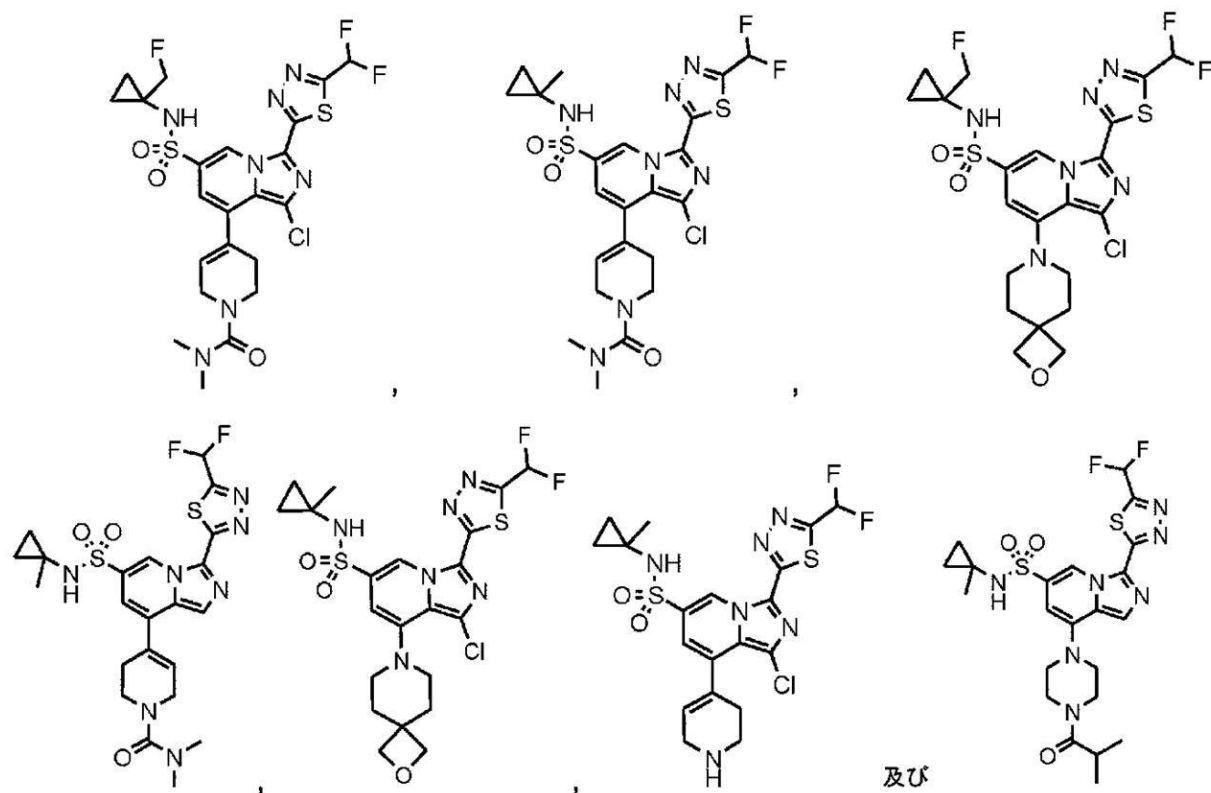
【0 5 1 2】

更に好ましい式 (I) の化合物は：

【0 5 1 3】

50

【化 1 0 1】



【 0 5 1 4】

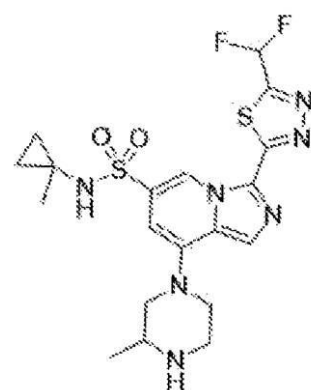
から選択される。

【 0 5 1 5】

更に好ましい式 (I) の化合物は、

【 0 5 1 6】

【化 1 0 2】



【 0 5 1 7】

であり、好ましくは

【 0 5 1 8】

10

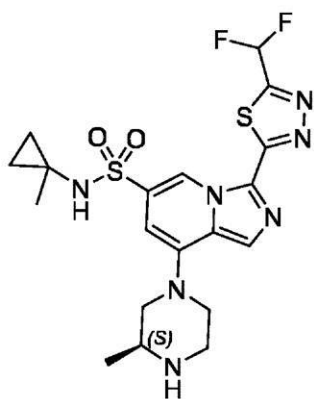
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

【 0 5 1 9】

特に好ましいのは、以下に記載する例示化合物、すなわち化合物 1 ～ 2 9 9 である。好ましくは、式 (I) の化合物は、

【 0 5 2 0】

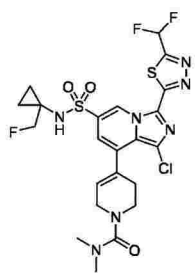
20

30

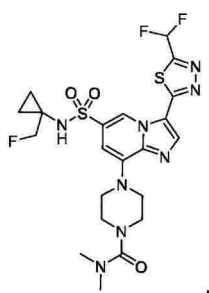
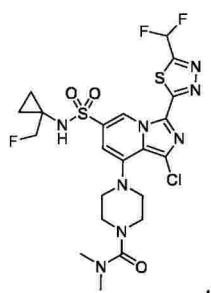
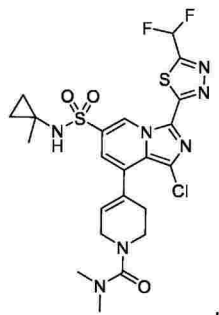
40

50

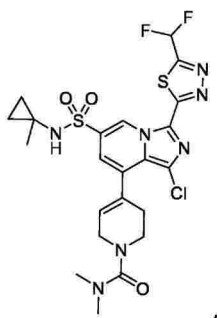
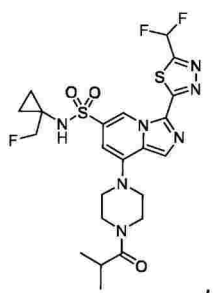
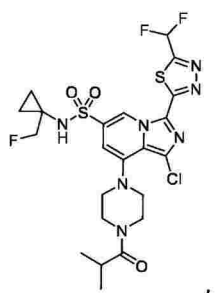
【化 1 0 4】



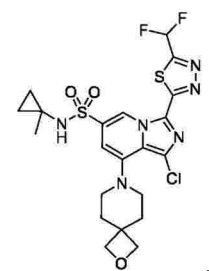
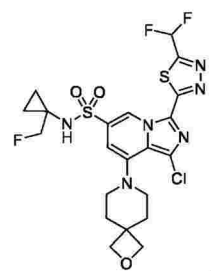
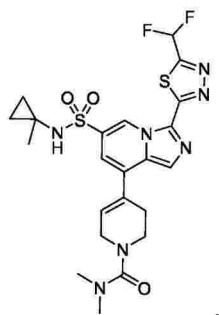
10



20



30

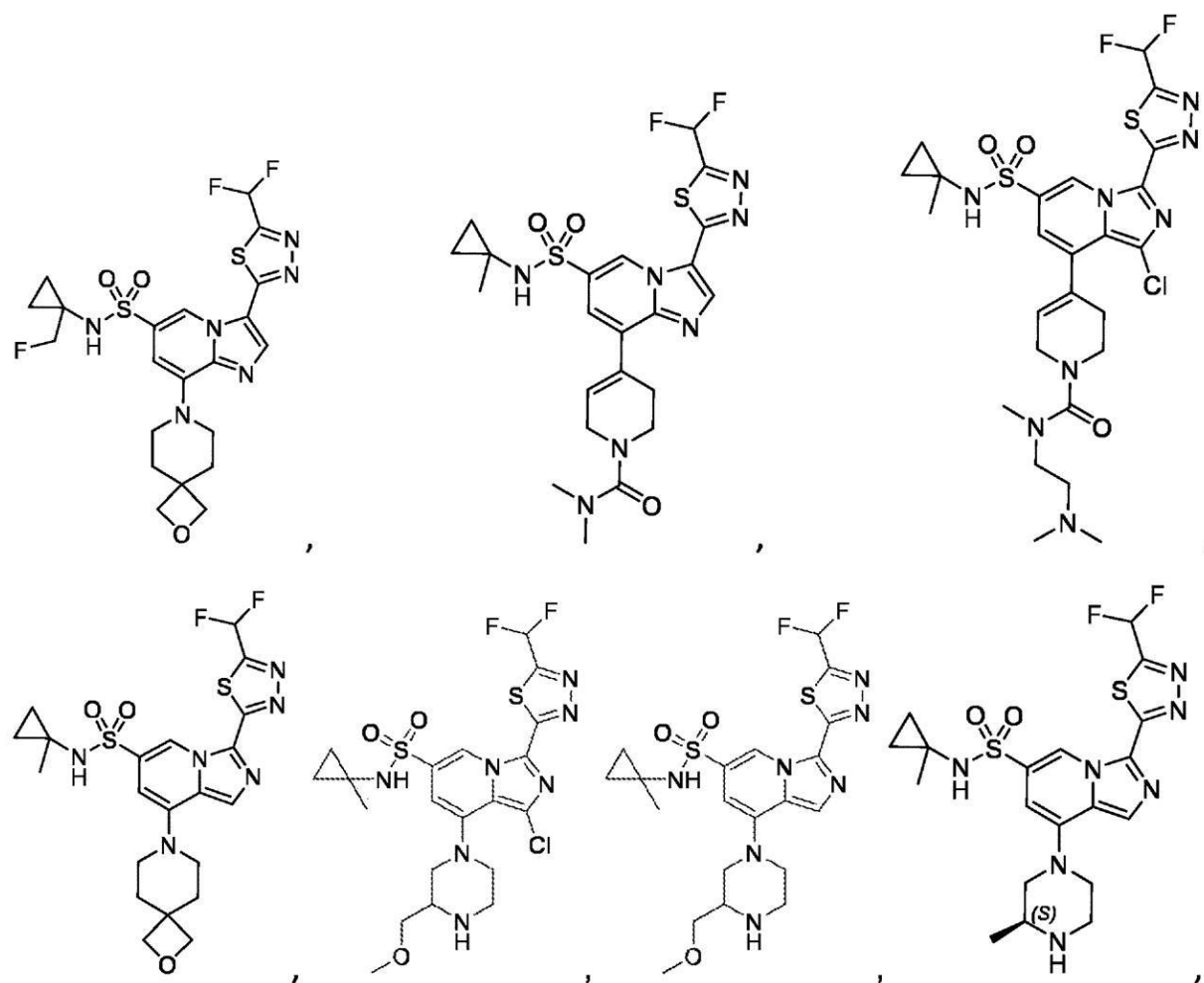


【 0 5 2 1】

40

50

【化 1 0 5】



10

20

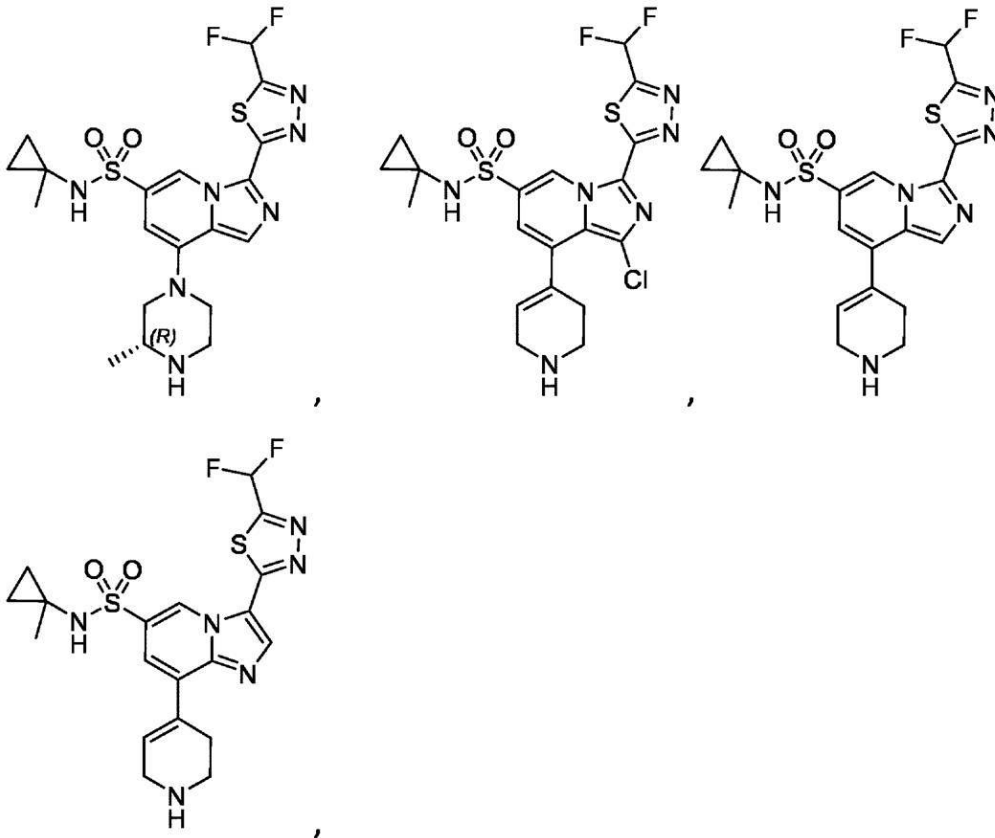
【 0 5 2 2】

30

40

50

【化 1 0 6】



及び

10

20

【0 5 2 3】

又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物から選択される。

【0 5 2 4】

本発明はまた、非塩形態又はそれぞれの化合物の塩（例えば、薬学的に許容される塩）の形態のこれらの中間体のいずれか1つを含む、本明細書の実施例セクションにおいて更に以下に記載される中間体の各々に関する。このような中間体は、特に、式（I）の化合物の合成において使用することができる。

30

【0 5 2 5】

本発明の範囲は、例えば、アミノ基などのプロトン化を受けやすい電子孤立電子対を有する原子の無機酸若しくは有機酸によるプロトン化によって、又は酸基（カルボン酸基など）と生理学的に許容されるカチオンとの塩として形成され得る式（I）の化合物の全ての薬学的に許容される塩形態を包含する。例示的な塩基付加塩は、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩などのアルカリ金属塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩；亜鉛塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン塩、メグルミン塩、エチレンジアミン塩、コリン塩等の脂肪族アミン塩；N，N-ジベンジルエチレンジアミン塩、ベンザチン塩、ベネタミン塩などのアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；及び塩基性アミノ酸塩、例えば、アルギニン塩、リジン塩又はヒスチジン塩を含む。例示的な酸付加塩は、例えば、鉍酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩（例えば、硫酸塩又は硫酸水素塩など）、硝酸塩、リン酸塩（例えば、リン酸塩、リン酸水素塩、又はリン酸二水素塩など）、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、又はチオシアン酸塩を含む。酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ペンタン酸塩、ヘ

40

50

キサン酸塩、ヘプタン酸塩、オクタン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ウンデカン酸塩、オレイン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、アジピン酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ニコチン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、カンホレート塩、グルコヘプタン酸塩、ピバレート塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、2-ナフタレンスルホン酸塩（ナフシル酸塩）、3-フェニルスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等のスルホン酸塩；グリセロリン酸塩；及び酸性アミノ酸塩、例えばアスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩を含む。式（I）の化合物の好ましい薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、メシル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩が挙げられる。式（I）の化合物の特に好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。したがって、本明細書に記載の式（I）の特定の化合物のいずれか1つを含む式（I）の化合物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、メシル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩の形態であることが好ましく、式（I）の化合物は塩酸塩の形態であることが特に好ましい。

10

【0526】

本発明はまた、具体的には、非塩形態の本明細書に記載の式（I）の特定の化合物のいずれか1つを含む式（I）の化合物に関する。

20

【0527】

更に、本発明の範囲は、例えば、水（すなわち、水和物として）との溶媒和物又は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル、エタノールアミン、DMSO若しくはアセトニトリルとの溶媒和物を含む任意の溶媒和形態の式（I）の化合物を包含する。式（I）の化合物の任意の非晶質又は結晶形態（すなわち、多形体）を含む全ての物理的形態も本発明の範囲内に含まれる。式（I）の化合物のそのような溶媒和物及び薬学的に許容される塩の物理的形態も同様に本発明に包含されることを理解されたい。

【0528】

更に、式（I）の化合物は、異なる異性体、特に立体異性体（例えば、幾何異性体（又はシス／トランス異性体）、エナンチオマー及びジアステレオマーを含む）又は互変異性体（特に、ケト／エノール互変異性体又はチオン／チオール互変異性体などのプロトトロピー互変異性体を含む）の形態で存在し得る。式（I）の化合物の全てのそのような異性体は、混合物又は純粋若しくは実質的に純粋な形態のいずれかで本発明の一部であると考えられる。立体異性体に関して、本発明は、本発明による化合物の単離された光学異性体、並びにそれらの任意の混合物（特に、ラセミ混合物／ラセミ体を含む）を包含する。ラセミ体は、物理的方法、例えば分別結晶、ジアステレオマー誘導体の分離若しくは結晶化、又はキラルカラムクロマトグラフィーによる分離によって分割することができる。個々の光学異性体は、ラセミ体から、光学活性酸との塩形成とそれに続く結晶化によって得ることもできる。本発明は更に、式（I）の化合物の任意の互変異性体を包含する。いくつかの化合物は互変異性を示し得ることが理解されるであろう。そのような場合、本明細書中に提供される式は、可能な互変異性体形態の1つのみを明示的に示す。本明細書で提供される式及び化学名は、対応する化合物の任意の互変異性体形態を包含することを意図しており、図面によって示されるか又は化合物の名称によって特定される特定の互変異性体形態のみに限定されるものではない。

30

40

【0529】

本発明の範囲はまた、「1つ以上」の原子が対応する原子の特定の同位体で置き換えられている式（I）の化合物も包含する。例えば、本発明は、1つ以上の水素原子（又は、例えば、全ての水素原子）が重水素原子によって置換されている式（I）の化合物を包含する（すなわち、 ^2H ；「D」とも称される）。したがって、本発明は、重水素が濃縮され

50

た式 (I) の化合物も包含する。天然に存在する水素は、約 99.98 モル % の水素-1 (^1H) 及び約 0.0156 モル % の重水素 (^2H 又は D) を含む同位体混合物である。式 (I) の化合物中の 1 つ以上の水素位置における重水素の含有量は、当技術分野で公知の重水素化技術を用いて増加させることができる。例えば、式 (I) の化合物あるいは式 (I) の化合物の合成において使用される反応物又は前駆体は、例えば、重水 (D_2O) を使用して、 H/D 交換反応に供され得る。更なる適切な重水素化技術は、以下に記載されている: Atzrodt J et al., Bioorg Med Chem, 20 (18), 5658-5667, 2012; William JS et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 53 (11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., J Org Chem, 79, 5861-5868, 2014。重水素の含有量は、例えば、質量分析あるいは NMR 分光法を使用して決定することができる。特に別段の指示がない限り、式 (I) の化合物は重水素が濃縮されていないことが好ましい。したがって、式 (I) の化合物中に天然に存在する水素原子又は ^1H 水素原子が存在することが好ましい。

10

20

30

40

50

【0530】

本発明はまた、1 つ以上の原子が、対応する原子の陽電子放出同位体、例えば ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{120}I 及び／又は ^{124}I などで置き換えられている式 (I) の化合物を包含する。このような化合物は、陽電子放出断層撮影 (PET) におけるトレーサー、トラッカーあるいはイメージングプローブとして使用することができる。したがって、本発明は、(i) 1 個以上のフッ素原子 (又は、例えば、全てのフッ素原子) が ^{18}F 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(ii) 1 個以上の炭素原子 (又は、例えば、全ての炭素原子) が ^{11}C 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(iii) 1 個以上の窒素原子 (又は、例えば、全ての窒素原子) が ^{13}N 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(iv) 1 個以上の酸素原子 (又は、例えば、全ての酸素原子) が ^{15}O 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(v) 1 個以上の臭素原子 (又は、例えば、全ての臭素原子) が ^{76}Br 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(vi) 1 個以上の臭素原子 (又は、例えば、全ての臭素原子) が ^{77}Br 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、(vii) 1 個以上のヨウ素原子 (又は、例えば、全てのヨウ素原子) が ^{120}I 原子で置き換えられた式 (I) の化合物、及び (viii) 1 個以上のヨウ素原子 (又は、例えば、全てのヨウ素原子) が ^{124}I 原子で置き換えられた式 (I) の化合物を含む。一般に、式 (I) の化合物中の原子のいずれも特定の同位体によって置換されていないことが好ましい。

【0531】

本発明は更に、式 (I) の化合物のプロドラッグを包含する。本明細書で好ましく理解されるように、式 (I) の化合物の「プロドラッグ」という用語は、対象に投与されると式 (I) の化合物に代謝される式 (I) の化合物の誘導体を指す。式 (I) の化合物のプロドラッグは、式 (I) の化合物中に存在する場合、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{COOH}$ 基の修飾を含んでもよく、これは好ましくは、例えば対象への投与時に、それぞれ $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{COOH}$ 基に加水分解され得る。例えば、当業者に知られているように、そのようなプロドラッグは、好ましくは、 $-\text{OH}$ 部分が $-\text{OR}_x$ 部分に変換されている $-\text{OH}$ 部分誘導体を含む式 (I) の化合物を含み得、 R_x は、好ましくは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CO}-$ から選択される部分を含み、より好ましくは、 R_x は、 $-\text{CO}-\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_y$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{COO}-\text{R}_y$ から選択され、 R_y は、好ましくは、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル、 $-\text{NH}-$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル) 又は $-\text{S}-$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル) であり、アルキルは、任意選択で、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 5}$ ハロアルキル、 $-\text{O}$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-\text{O}$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-\text{S}$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ ハロアルキル)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ ($\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル)、 $-$

NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される基によって置換され、カルボシクリル及びヘテロシクリルは、各々任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び -CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択される基によって置換されている。更に、例えば、当業者に知られているように、そのようなプロドラッグは、好ましくは、-NH₂ 部分誘導体を含む式 (I) の化合物について、-NH₂ 部分が -NHCOO-R_y 部分に変換されている誘導体を含むことができ、ここで、R_y は、上記で定義されているとおりである。更に、例えば、当業者に知られているように、そのようなプロドラッグは、好ましくは、-COOH 部分を含む式 (I) の化合物について、-COOH 基が -COOR_y 部分に変換されている誘導体を含むことができ、ここで、R_y は、上記で定義されているとおりである。プロドラッグを得るために誘導体化され得る基の更なる例は、当業者に公知である。

10

【0532】

医薬組成物

20

本明細書で提供される化合物は、化合物それ自体として投与されてもよく、又は医薬として製剤化されてもよい。医薬／医薬組成物は、任意選択で、担体、希釈剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、着色剤、顔料、安定剤、保存剤、抗酸化剤、及び／又は溶解促進剤などの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0533】

医薬組成物は、1つ以上の溶解促進剤を含んでもよく、例えば、約200~約5,000 Da の範囲の分子量を有するポリ(エチレングリコール)を含むポリ(エチレングリコール) (例えば、PEG200、PEG300、PEG400又はPEG600)、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、非イオン性界面活性剤、チロキサポール、ポリソルベート80、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート (例えば、Kolliphor (登録商標) HS15、CAS70142-34-6)、リン脂質、レシチン、ジミリスチルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、シクロデキストリン、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-γ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-γ-シクロデキストリン、グルコシル-α-デキストリン、グルコシル-β-シクロデキストリン、ジグルコシル-β-シクロデキストリン、マルトシル-α-シクロデキストリン、マルトシル-β-シクロデキストリン、マルトシル-γ-シクロデキストリン、マルトトリオシル-β-シクロデキストリン、マルトトリオシル-γ-シクロデキストリン、ジマルトシル-β-シクロデキストリン、メチル-β-シクロデキストリン、カルボキシアルキルチオエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

30

40

【0534】

医薬組成物はまた、1つ以上の防腐剤、特に1つ以上の抗菌性防腐剤、例えばベンジルアルコール、クロロブタノール、2-エトキシエタノール、m-クレゾール、クロロクレゾール (例えば、2-クロロ-3-メチルフェノール又は4-クロロ-3-メチルフェ

50

エノール)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸(又はその薬学的に許容される塩)、ソルビン酸(又はその薬学的に許容される塩)、クロルヘキシジン、チメロサル、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【0535】

医薬組成物は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Pharmaceutical Press, 22nd editionに公開されている技術などの当業者に公知の技術によって製剤化することができる。医薬組成物は、経口、非経口、例えば筋肉内、静脈内、皮下、皮内、動脈内、心臓内、直腸、経鼻、局所、エアロゾル又は腔投与のための剤形として製剤化することができる。経口投与のための剤形には、コーティングされた錠剤及びコーティングされていない錠剤、ソフトゼラチンカプセル、ハードゼラチンカプセル、ロゼンジ、トローチ、溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップ、エリキシル、再構成のための粉末及び顆粒、分散性粉末及び顆粒、薬用ガム、咀嚼錠及び発泡性錠剤が含まれる。非経口投与のための剤形には、再構成のための溶液、エマルジョン、懸濁液、分散液及び粉末及び顆粒が含まれる。エマルジョンは、非経口投与のための好ましい剤形である。直腸及び腔投与のための剤形には、坐剤及び腔剤が含まれる。経鼻投与のための剤形は、吸入及び送気を介して、例えば計量吸入器によって投与することができる。局所投与のための剤形には、クリーム、ゲル、軟膏、膏薬、パッチ及び経皮送達系が含まれる。

10

【0536】

式(I)の化合物又は式(I)の化合物を含む上記の医薬組成物は、全身/末梢又は所望の作用部位にかかわらず、任意の好都合な投与経路によって、これらに限定されないが、経口(例えば、錠剤、カプセル剤として、又は摂取可能な溶液として)、局所(例えば、経皮、鼻腔内、眼、口腔及び舌下)、非経口(例えば、注射技術又は注入技術を使用し、例えば、デポのインプラント、例えば、皮下又は筋肉内によって、例えば、注射によって、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、又は胸骨内を含む)、肺(例えば、例えばエアロゾルを使用する、例えば口又は鼻を介した吸入又は吹送療法によって)、胃腸、子宮内、眼内、皮下、眼内(硝子体内又は前房内を含む)、直腸又は腔内投与の1つ又は複数を含む対象に投与され得る。

20

【0537】

化合物又は医薬組成物が非経口投与される場合、そのような投与の例には、化合物又は医薬組成物を静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、心臓内、頭蓋内、筋肉内若しくは皮下投与すること、及び/又は注入技術を使用することの1つ以上が含まれる。非経口投与のために、化合物は、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩あるいはグルコースを含有し得る滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。水溶液は、必要であれば、適切に(好ましくは3~9のpHに)緩衝化されるべきである。滅菌条件下での適切な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な薬学的技術によって容易に達成される。

30

【0538】

化合物又は医薬組成物はまた、即時放出、遅延放出、調節放出、持続放出、間欠放出、又は制御放出の適用のために、香味剤又は着色剤を含有してもよい、錠剤、カプセル剤、オビュール剤、エリキシル剤、液剤又は懸濁剤の形態で経口投与することもできる。

40

【0539】

錠剤は、賦形剤、例えば微結晶セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム及びグリシン、崩壊剤、例えばデンプン(好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン)、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム及び特定の複合ケイ酸塩、並びに造粒結合剤、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチン及びアカシアを含有し得る。更に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル及びタルクなどの滑沢剤が

50

含まれてもよい。同様のタイプの固体組成物をゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。この点で好ましい賦形剤としては、ラクトース、デンプン、セルロース、あるいは高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液及び／又はエリキシル剤の場合、薬剤は、様々な甘味剤又は香味剤、色素又は染料、乳化剤及び／又は懸濁剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンなどの希釈剤、並びにそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【0540】

経口投与の場合、化合物又は医薬組成物は、好ましくは経口摂取によって、特に嚥下によって投与される。したがって、化合物又は医薬組成物は、口を通過して胃腸管に入るように投与することができ、これは「経口－胃腸」投与と呼ぶこともできる。

10

【0541】

あるいは、化合物又は医薬組成物は、坐剤又はペッサリーの形態で投与することができ、又はゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏若しくは粉剤の形態で局所的に適用することができる。本発明の化合物はまた、例えば、皮膚パッチの使用によって、皮膚に、又は経皮的に投与され得る。

【0542】

化合物又は医薬組成物は、徐放性の系によって投与することもできる。徐放性組成物の適切な例としては、成形品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態の半透過性ポリマーマトリックスが挙げられる。徐放性マトリックスとしては、例えば、ポリラクチド、L-グルタミン酸とγ-エチル-L-グルタメートとのコポリマー、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、エチレンビニルアセテート、又はポリ-D-(−)-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。徐放性医薬組成物は、リポソームに封入された化合物も含む。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含有するリポソームに関する。

20

【0543】

化合物又は医薬組成物は、肺経路、直腸経路、又は眼経路によって投与することもできる。眼科的使用のために、それらは、任意選択で、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と組み合わせて、等張、pH調整、滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、又は好ましくは等張、pH調整、滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化することができる。あるいは、それらはワセリンなどの軟膏に製剤化されてもよい。

【0544】

肺投与、特に吸入のための式(I)の化合物の乾燥粉末製剤を調製することも想定される。このような乾燥粉末は、実質的に非晶質のガラス状又は実質的に結晶性の生物活性粉末を生じる条件下で噴霧乾燥することによって調製され得る。したがって、本発明の化合物の乾燥粉末は、乳化／噴霧乾燥プロセスに従って作製することができる。

30

【0545】

皮膚への局所適用のために、化合物又は医薬組成物は、例えば、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、乳化ワックス及び水の1つ以上との混合物に懸濁又は溶解した活性化合物を含む適切な軟膏として製剤化することができる。あるいは、それらは、例えば、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水のうちの1つ以上の混合物に懸濁又は溶解した適切なローション又はクリームとして製剤化することができる。

40

【0546】

したがって、本発明は、対応する化合物又は医薬組成物が経口経路；経皮、鼻腔内、眼内、口腔内、又は舌下経路を含む局所経路；皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、胸骨内、脳室内、尿道内、又は頭蓋内経路を含む注射技術又は注入技術を使用した非経口経路；吸入療法又は送気療法によるものを含む肺経路；消化管経路；子宮内経路；眼内経路；皮下経路；硝子体内又は眼房内経路によるものを含む眼経路；直腸経路；又は膣経路のいずれか1つによって投与されることになる、本明細書において提供される化合物又

50

は医薬組成物に関する。好ましい投与経路は、経口投与又は非経口投与である。本明細書で提供される化合物又は医薬組成物の各々について、それぞれの化合物又は医薬組成物が経口投与（特に経口摂取による）されることが特に好ましい。

【0547】

典型的には、医師は、個々の対象に最も適した実際の投与量を決定する。任意の特定の個々の対象に対する特定の用量レベル及び投与頻度は変動し得、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与様式及び投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、並びに治療を受けている個々の対象を含む様々な因子に依存する。

【0548】

ヒトへの経口投与（体重約70kg）のための本発明による化合物の提案されているが非限定的な用量は、単位用量あたり有効成分0.05～2000mg、好ましくは0.1mg～1000mgであり得る。単位用量は、例えば、1日あたり1～3回投与され得る。単位用量はまた、1週間に1～7回、例えば、1日に1回以下の投与で投与され得る。患者／対象の年齢及び体重並びに治療される状態の重症度に応じて投与量を日常的に変更する必要があることが理解されよう。正確な用量及び投与経路は、最終的には担当医師又は獣医の裁量による。

【0549】

治療用途

一実施形態では、本発明は、治療において使用するための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物に関する。

【0550】

本発明は、PARGの阻害剤として機能する化合物を提供する。したがって、本発明は、インビトロ又はインビボでPARG酵素活性を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書で定義される式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させることを含む方法を提供する。

【0551】

本発明はまた、インビトロ又はインビボで、PARP1又はARH3酵素活性よりもPARG酵素活性を選択的に阻害する方法を提供する。方法は、細胞を、有効量の本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させる工程を含む。

【0552】

更なる態様において、本発明は、PARG活性が関与する疾患又は障害を治療する方法において、そのような治療を必要とする対象又は患者において使用するための、本明細書に開示される式（I）の化合物に関する。治療方法は、治療有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書で定義される医薬組成物を対象／患者に投与することを含む。言い換えれば、一実施形態では、本発明は、PARG活性が関与する疾患又は障害の治療に使用するための、本明細書に開示される式（I）の化合物に関する。

【0553】

更なる実施形態では、本発明は、インビトロ又はインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させることを含む方法に関する。したがって、本発明は、インビトロ又はインビボで細胞増殖を阻害するのに使用するための式（I）の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0554】

したがって、更なる態様において、本発明は、そのような治療を必要とする対象又は患者において増殖性障害を治療する方法に関する。増殖性障害の治療を必要とする対象又は患者において増殖性障害を治療する方法は、対象／患者に、治療有効量の式（I）の化合

10

20

30

40

50

物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書で定義される医薬組成物を投与することを含む。好ましくは、本明細書に開示されるように、増殖性障害は癌である。したがって、本発明は、必要とする対象又は患者において癌を治療する方法に関する。癌の治療を必要とする対象又は患者において癌を治療する方法は、対象／患者に、治療有効量の式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書で定義される医薬組成物を投与することを含む。特定の実施形態において、癌はヒト癌である。

【0555】

一実施形態では、本発明は、増殖性障害の治療において使用するための、式（I）の化合物又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。好ましくは、本明細書に開示されるように、増殖性障害は癌である。したがって、本発明は、癌の治療に使用するための式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。特定の実施形態において、癌はヒト癌である。

10

【0556】

更なる実施形態では、本発明は、増殖性状態の治療のための医薬の製造において使用するための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。好ましい態様において、増殖性状態は癌であり、より好ましくはヒト癌である。したがって、好ましくは、本発明は、癌の治療、好ましくはヒト癌の治療のための医薬の製造において使用するための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。

20

【0557】

更なる実施形態では、本発明は、PARG酵素活性の阻害のための医薬の製造において使用するための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。好ましくは、PARG酵素活性の阻害は、PARP1又はARH3酵素活性を上回るPARG酵素活性の選択的阻害である。したがって、本発明は、PARP1又はARH3酵素活性よりもPARG酵素活性を選択的に阻害するための医薬の製造において使用するための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。

【0558】

本発明は更に、本明細書で定義されるPARG活性が関与する疾患又は障害の治療のための医薬の製造における使用のための、本明細書で定義される式（I）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。

30

【0559】

本明細書で理解されるように、「増殖性障害」という用語は、本明細書において互換的に使用され、インビトロ又はインビボにかかわらず、新生物又は過形成増殖などの望ましくない過剰又は異常細胞の望ましくない又は制御されない細胞増殖に関する。増殖性状態の例としては、これらに限定されないが、悪性新生物及び腫瘍、癌、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織の）、及びアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されない前悪性及び悪性細胞増殖が挙げられる。肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳、及び皮膚を含むがこれらに限定されない任意のタイプの細胞を治療することができる。

40

【0560】

本発明の式（I）の化合物の抗増殖効果は、（それらのPARG酵素活性の阻害によって）ヒト癌の治療において特定の用途を有する。抗癌効果は、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（腫瘍のその起源からの拡散）の阻害、浸潤（隣接する正常構造への腫瘍細胞の拡散）の阻害、又はアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含むがこれらに限定されない1つ以上の機構を介して生じ得る。

【0561】

上記に定義される式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物による抗増殖治療は、単独療法として適用されてもよく、又は本発明の化合物に加

50

えて、従来の手術又は放射線療法又は化学療法を含んでもよい。このような化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の1つ以上を含み得る。－

(i) アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド及びニトロソ尿素）などの、内科的腫瘍学において使用される他の抗増殖／抗腫瘍薬及びそれらの組み合わせ；代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタビン及び葉酸代謝拮抗剤、例えば、5－フルオルウラシル及びテガフルのようなフルオルピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－C、ダクチノマイシン及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなピンカアルカロイド、並びにタキソール及びタキソテルのようなタキソイド、並びにポロキナーゼ阻害剤）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン及びカンプトテシン）；

10

(i i) 細胞増殖抑制剤、例えば、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、フルオレフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びヨードキシフェン）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエキセメスタンとして）並びに5 α -レダクターゼの阻害剤、例えば、フィナステリド；

20

(i i i) 抗浸潤剤 [例えば、4－(6－クロロ－2, 3－メチレンジオキシアニリノ)－7－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)エトキシ]－5－テトラヒドロピラン－4－イルオキシキナゾリンのようなc－Srcキナーゼファミリー阻害剤 (AZD0530；国際公開第01／94341号)、N－(2－クロロ－6－メチルフェニル)－2－{6－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－2－メチルピリミジン－4－イルアミノ}チアゾール5－カルボキサミド (ダサチニブ、BMS－354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658－6661) 及びボスチニブ (SKI－606)、並びにマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤又はヘパラナーゼに対する抗体]；

30

(i v) 成長因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤は、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体を含む（例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ [ハーセプチン（登録商標）]、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ [アービタックス、C225] 及びSternらによって開示された任意の成長因子又は成長因子受容体抗体 (Critical reviews in oncology／haematology, 2005, Vol. 54, pp11－29)；このような阻害剤としては、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－7－メトキシ－6－(3－モルホリノプロポキシ)キナゾリン－4－アミン (ゲフィニチブ、ZD1839)、N－(3－エチニルフェニル)－6, 7－ビス(2－メトキシエトキシ)キナゾリン－4－アミン (エルロチニブ、OSI－774) 及び6－アクリルアミド－N－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－7－(3－モルホリノプロポキシ)－キナゾリン－4－アミン (CI 1033) などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤）；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、例えばイマチニブ及び／又はニロチニブ (AMN107)；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのRas／Rafシグナル伝達阻害剤、例えば、ソラフェニブ (BA43－9006)、チピファルニブ (R115777) 及びロナファルニブ (SC

40

50

H 6 6 3 3 6))、MEK及び／又はAKTキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、c - k i t阻害剤、a b lキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、P l t 3キナーゼ阻害剤、CSF-1 Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、AZD 1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及びAX39459）及びサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えば、CDK2及び／又はCDK4阻害剤；

(v) 抗血管新生剤、例えば、血管内皮成長因子の効果を阻害するもの、[例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体ババシズマブ(Avastin(登録商標))及び、例えば、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バンデタニブ(ZD6474)、パタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU 11248)、アキシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW 786034)及び4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171；国際公開第00/47212号内の実施例240)、化合物、例えば、国際公開第97/22596号、国際公開第97/30035号、国際公開第97/32856号及び国際公開第98/13354号に開示されているもの、並びに他の機構によって作用する化合物（例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤及びアンジオスタチン）]；

【0562】

(vi) コンプレタスタチンA4などの血管損傷剤、並びに国際公開第99/02166号、国際公開第00/40529号、国際公開第00/41669号、国際公開第01/92224号、国際公開第02/04434号及び国際公開第02/08213号に開示されている化合物；(vii) エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン(ZD4054)又はアトラセンタン；

(viii) アンチセンス療法、例えば、抗rasアンチセンスであるISIS 2503などの、上に列挙した標的を対象とするもの；

(ix) 遺伝子治療アプローチ、例えば、異常p53又は異常BRCA1若しくはBRCA2などの異常遺伝子を置換するためのアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するものなどのGDEPT(gene-directed enzyme pro-drug therapy)アプローチ、及び多剤耐性遺伝子治療などの化学療法又は放射線療法に対する患者の耐性を増加させるためのアプローチを含む；及び

(x) 免疫療法アプローチ、例えば、患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるためのエキスピボ及びインピボのアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、トランスフェクトされた免疫細胞、例えば、サイトカイントランスフェクト樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチ及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ。

【0563】

特定の実施形態において、上記で定義された抗増殖治療は、本発明の式(I)の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法又は化学療法を含んでもよい。このような併用治療は、治療の個々の成分を同時、別個又は連続投与することによって達成することができる。このような組み合わせ製品は、本明細書中で上で記載された用量範囲内の本発明の化合物及びその承認された用量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤を使用する。

【0564】

この態様によれば、本発明は更に、別の抗腫瘍剤と組み合わせて癌（例えば、固形腫瘍を伴う癌）の治療に使用するための、本明細書で定義される式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩、水和物若しくは溶媒和物に関する。抗腫瘍剤は、好ましくは、上に列挙した抗腫瘍剤から選択される。

10

20

30

40

50

【0565】

本明細書で理解されるように、「組み合わせ」という用語は、同時、別個又は連続投与を指す。本発明の一態様において、「組み合わせ」は、同時投与を指す。本発明の別の態様において、「組み合わせ」は、別個の投与を指す。本発明の更なる態様において、「組み合わせ」は、連続投与を指す。投与が連続的又は別個である場合、第2の成分の投与の遅延は、組み合わせの有益な効果を失うようなものであってはならない。

【実施例】

【0566】

以下の実施例は、本発明の単なる例示であり、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0567】

式(I)の化合物の合成

本発明による式(I)の化合物の実施形態A、B及びCの合成は、好ましくは、スキーム1～3に示される一般的な合成順序に従って実施される。

【0568】

以下に記載される経路に加えて、有機合成の当業者の一般的な知識に従って、他の経路も標的化合物を合成するために使用され得る。したがって、以下のスキームに例示される変換の順序は、限定を意図するものではなく、様々なスキームからの適切な合成工程を組み合わせ、更なる合成順序を形成することができる。更に、例示された変換の前及び／又は後に、置換基のいずれかの修飾を達成することができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元又は酸化、ハロゲン化、金属化、金属触媒カップリング反応、置換又は当業者に公知の他の反応などであり得る。これらの変換は、置換基の更なる相互変換を可能にする官能基を導入するものを含む。適切な保護基並びにそれらの導入及び切断は、当業者に周知である（例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; Editor: P. G. M. Wuts, 5th edition, Wiley 2014を参照）。具体的な例を以下の段落に記載する。更に、当業者によく知られているように、2つ以上の連続する工程を、工程間で後処理を行うことなく、例えば、「ワンポット」反応で行うことが可能である。反応は、適切な場合、以下の一般的スキームに報告されるのと同様の手順を使用して式(I)の化合物の調製に使用することができる副生成物をもたらすことができることが当業者に更に理解される。

【0569】

スキーム1

【0570】

10

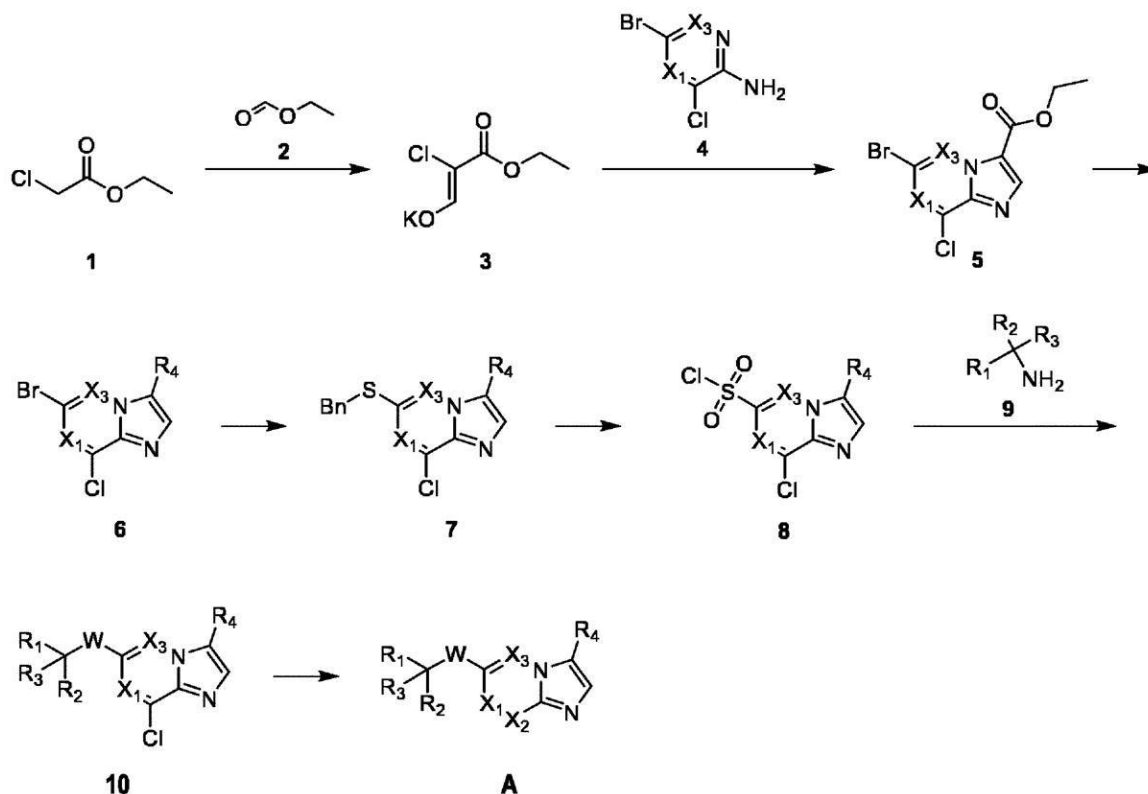
20

30

40

50

【化 1 0 7】



10

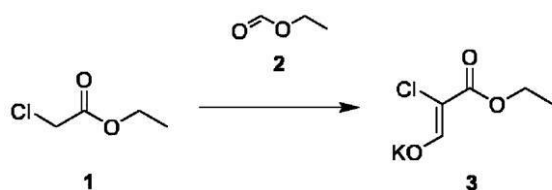
20

【0 5 7 1】

スキーム 1 は、一般式 A の化合物への好ましい合成アプローチを示す。当業者に理解されるように、スキームはまた、例えば C-H 位の臭素化とそれに続くパラジウム触媒クロスカップリング反応による化合物 A の C-H の C-R_{c5} への官能化時に、X₄ が N であり、X₅ が C-R_{c5} である式 (I) の化合物に拡張することもできる（例えば、Kim ら、韓国公開特許第 2012-078530 号公報を参照）。

【0 5 7 2】

【化 1 0 8】



30

【0 5 7 3】

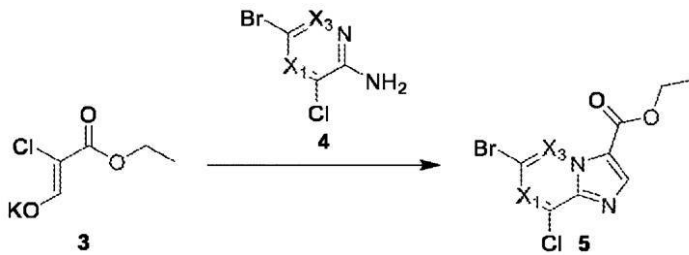
第 1 の工程において、エチル 2-クロロアセテート 1 を塩基性条件下でギ酸エチル 2 と反応させて、カリウム (Z)-2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エ-1-オレート 3 を得る。反応は、好ましくは、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、DMF、DME、THF、又はトルエン、ジエチルエーテル及び EtOH の混合物のような溶媒中で、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブチレート又はナトリウム tert-ブチレートのような塩基の存在下で行われる。（例えば、a) Stephen ら、米国特許出願公開第 2017/369489 号；b) Murar et al, Eu. J. Med. Chern. 2017, 126, 754 を参照）。反応は、-78℃ から室温の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは 1~24 時間後に完了する。

40

【0 5 7 4】

50

【化 1 0 9】

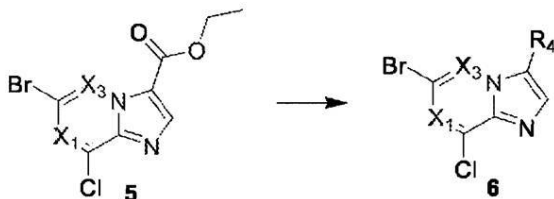


【 0 5 7 5】

第 2 の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義したとおりである式 4 の化合物を、カリウム (Z) - 2 - クロロ - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オレート 3 と反応させて、式 5 の化合物を得る。この環化は、酸性条件下で行うことができる (例えば、 X_1 ら、国際公開第 2 0 1 9 / 9 9 3 1 1 号を参照)。本明細書に記載した EtOH 中の硫酸の使用が好ましい。反応は、好ましくは 7 0 ~ 1 0 0 °C で 5 ~ 2 4 時間行われる。

【 0 5 7 6】

【化 1 1 0】



【 0 5 7 7】

第 3 の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義したとおりである式 5 の化合物を、いくつかの合成工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式 (I) の化合物について定義したとおりである式 6 の化合物に変換する。 R_4 が 2 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール基である場合、式 5 の化合物をヒドラジン水和物と反応させて、ヒドラジドを生成する。このヒドラジド形成は、中性条件下で行うことができる (例えば、Dong et al., J. Med. Chem. 2 0 2 0, 6 3, 3 0 2 8 を参照)。ヒドラジド形成は好ましくは EtOH 中で行われ、反応は好ましくは加熱あるいはマイクロ波条件下で 5 0 ~ 1 0 0 °C で 1 ~ 2 4 時間行われる。次いで、ヒドラジドをエチル 2, 2 - ジフルオロアセテートと反応させて、ジアシルヒドラジンを生成する。この反応は、塩基性条件下で行うことができ、EtOH、THF、又は DMF 中の DBU の本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、室温から 1 0 0 °C で 0. 5 ~ 2 4 時間行う。最後に、ジアシルヒドラジンを、 R_4 が 2 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール基である式 6 の化合物へと、酸素 / 硫黄交換試薬で処理することによって環化する (例えば、Brunett ら、国際公開第 2 0 2 0 / 1 2 7 9 7 4 号を参照)。トルエンあるいは THF 中のローソン試薬の本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは 5 0 ~ 1 3 0 °C で 0. 5 ~ 2 4 時間行われる。

【 0 5 7 8】

10

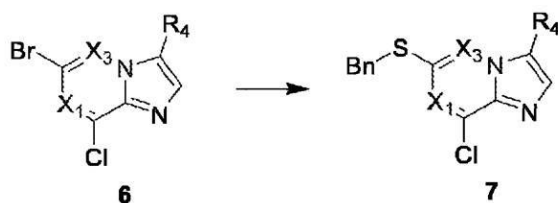
20

30

40

50

【化 1 1 1】



【0 5 7 9】

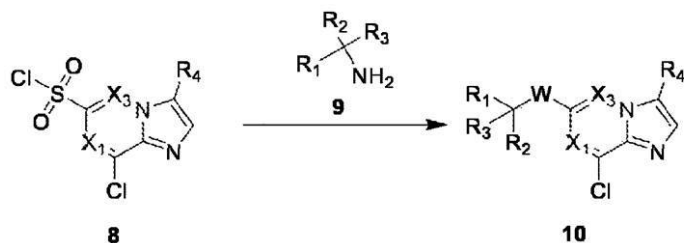
第4の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式6の化合物をベンジルメルカプタンと反応させて、式7の化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒C-Sクロスカップリング反応によって行うことができる（例えば、Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition. : de Meijere, Diederich, Eds. : Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004を参照）。ジオキサン中のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、（9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80～100℃で1～48時間、マイクロ波オープン中あるいは油浴中で行われる。

10

【0 5 8 0】

20

【化 1 1 2】



【0 5 8 1】

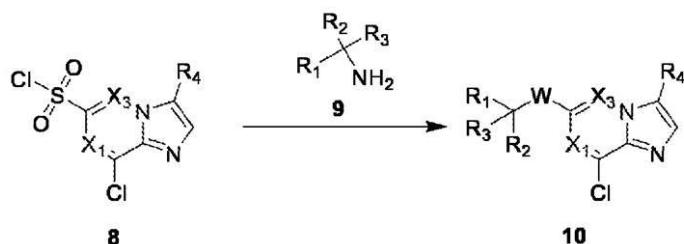
30

第5の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式7の化合物を塩素化試薬と反応させて、式8の塩化スルホニルを得る。この塩化スルホニル形成は、等量の酢酸及び水を含むMeCN中で、NCS、塩化スルホニル、DCDMH、 Cl_2 などで処理することによって行うことができる（例えば、Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照）。MeCN中のDCDMHを等量の酢酸及び水と共に本明細書に記載するように使用することが好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で0.5～5時間行うことが好ましい。

【0 5 8 2】

【化 1 1 3】

40



【0 5 8 3】

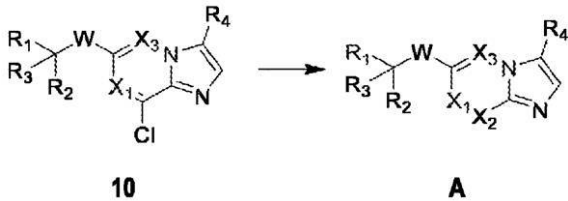
第6の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義のとおりである式8の化合物を、 R_1 、 R_2 及び R_3 が式(I)の化合物について定義のとおりであ

50

る式 9 のアミンと反応させて、式 10 の化合物を得る。この反応は、塩基性条件下で行うことができる（例えば、Suttonら、国際公開第 2021/055744 号を参照）。DCM、THF あるいは DMF 中のトリメチルアミン、ピリジンなどの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で 0.5～24 時間行うのが好ましい。

【0584】

【化 114】



10

【0585】

最終の工程では、 X_1 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が式 (I) の化合物について定義のとおりである式 10 の化合物を様々なアミンとカップリングさせて、 X_2 が式 (I) の化合物について定義のとおりである式 A の化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒 C-N クロスカップリング反応によって行うことができる（例えば、a) Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition. : de Meijere, Diederich, Eds. : Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004 ; b) Suttonら、国際公開第 2021/055744 号を参照）。ジオキサン中の炭酸セシウム及び Pd-PEPPSI-I Hept Cl の本明細書に記載された使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80～120℃で 1～48 時間、マイクロ波オーブン中あるいは油浴中で行われる。炭酸セシウム Ruphos-Pd-G3、ジオキサン中の Ruphos あるいは酢酸パラジウム、Ruphos、THF 中の tert-ブチルアルコールナトリウムの本明細書に記載の使用も好ましい。反応は、好ましくは、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、アルゴン雰囲気下、70～130℃で 1～24 時間行われる。

20

【0586】

30

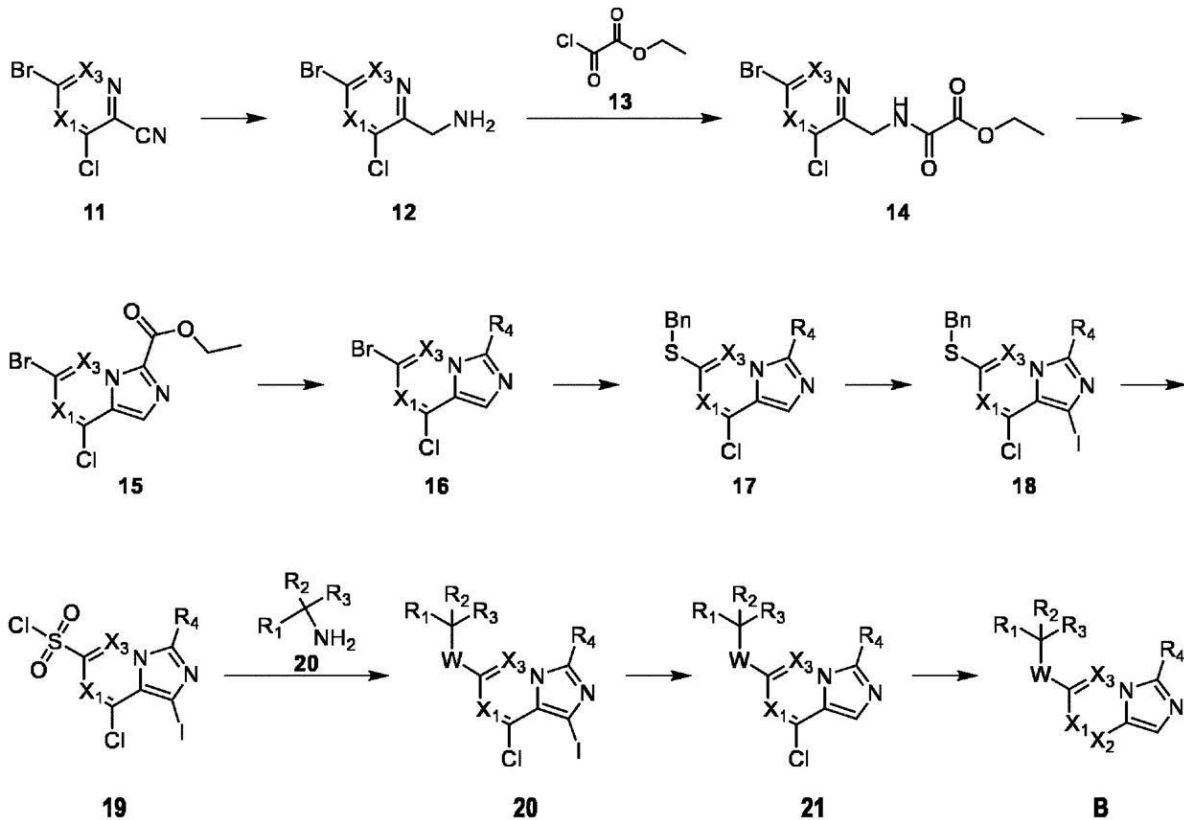
スキーム 2

【0587】

40

50

【化 1 1 5】



10

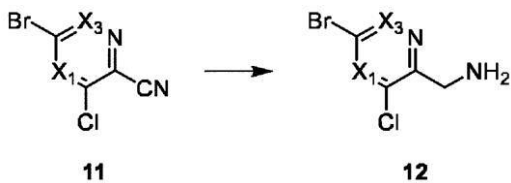
20

【0 5 8 8】

スキーム 2 は、一般式 B の化合物への好ましい合成アプローチを示す。当業者に理解されるように、 X_4 が $C-R_{c4}$ であり、 X_5 が N である式 (I) の化合物は、化合物 20 の C-1 位の官能化を介して、例えばパラジウム触媒クロスカップリング反応を介して得ることができる。

【0 5 8 9】

【化 1 1 6】



30

【0 5 9 0】

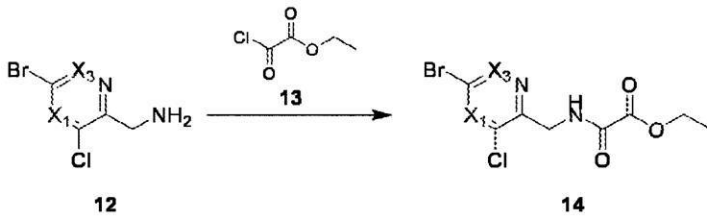
第 1 の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義のとおりである式 11 の化合物のシアノ基を還元して、式 12 の化合物を得る。反応は、好ましくは、 BH_3 、THF、 $BH_3 \cdot Me_2S$ 、 PtO_2/H_2 、テトラヒドロホウ酸ナトリウムなどの還元剤の存在下、THF 中で行われる（例えば、Long ら、国際公開第 2018/71535 号を参照）。反応は、20～40℃の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは、0.5～24 時間後に完了する。

40

【0 5 9 1】

50

【化 1 1 7】

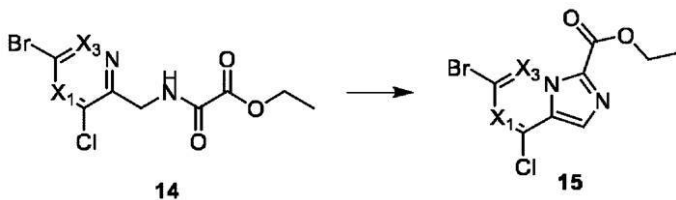


【0 5 9 2】

第2の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義のとおりである式 12 の化合物を、塩基性条件下で2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル 13 と反応させて、式 14 の化合物を得る。アシル化は、好ましくは、トリメチルアミン又はN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンのような塩基の存在下、DCM、ジオキサン又はTHFのような溶媒中で行われる（例えば、Blaquiere 他、国際公開第2015/25025号を参照）。反応は、 -5°C から室温の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは1～24時間後に完了する。

【0 5 9 3】

【化 1 1 8】

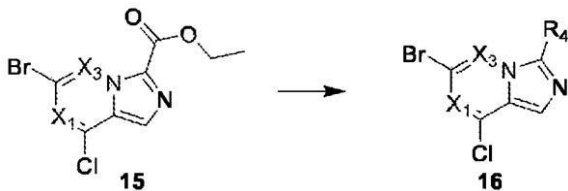


【0 5 9 4】

第3の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義のとおりである式 14 の化合物を、式 15 の化合物に変換する。環化は、好ましくは、トリクロロホスフェート、五酸化リン及びトリクロロホスフェート、ピリジン及び無水トリフルオロ酢酸などの脱水試薬の存在下、1,2-ジクロロ-エタン、トルエン又はニート条件下で行われる。反応は、 $70 \sim 140^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは1～24時間後に完了する。

【0 5 9 5】

【化 1 1 9】



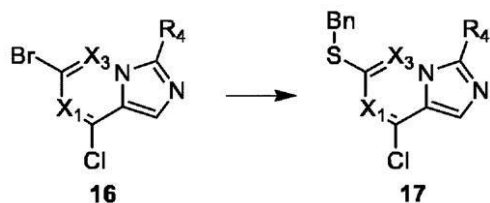
【0 5 9 6】

第4の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義したとおりである式 15 の化合物を、いくつかの合成工程によって式 16 の化合物に変換する。 R_4 が2-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールである場合、式 15 の化合物をヒドラジン水和物と反応させて、ヒドラジドを生成する。このヒドラジド形成は、中性条件下で行うことができる（例えば、Dong et al., J. Med. Chem. 2020, 63, 3028を参照）。ヒドラジド形成は好ましくはEtOH中で行われ、反応は好ましくは加熱あるいはマイクロ波条件下で $50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で1～24時間行われる。次いで、ヒドラジドをエチル2,2-ジフルオロアセテートと反応させて、ジアシルヒドラジンを生成する。この反応は、塩基性条件によって行うことができ、EtOH、THF、又はDMF中のDBUの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、マイ

クロ波オープンあるいは油浴中、室温から100℃で0.5～24時間行う。最後に、ジ-アシルヒドラジンを、 R_4 が2-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール基である式16の化合物へと、酸素/硫黄交換試薬で処理することによって環化する(例えば、Brunettaら、国際公開第2020/127974号を参照)。トルエンあるいはTHF中のローソン試薬の本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは50～130℃で0.5～24時間行われる。

【0597】

【化120】



10

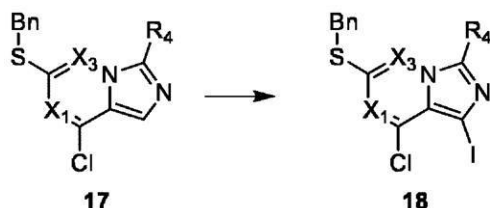
【0598】

第5の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式16の化合物をベンジルメルカプタンと反応させて、式17の化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒C-Sクロスカップリング反応によって行うことができる(例えば、Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition. : de Meijere, Diederich, Eds. : Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004を参照)。ジオキサン中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80～100℃で1～48時間、マイクロ波オープン中あるいは油浴中で行われる。

20

【0599】

【化121】



30

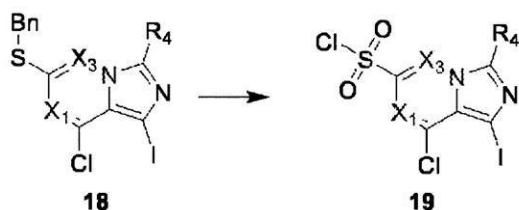
【0600】

第6の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式17の化合物をヨウ化物試薬と反応させて、式18の化合物を得る。このヨード化は、MeCN、THF、ジオキサン、DMFなどの中で、NIS、I₂などで処理することによって行うことができる(例えば、Bentleyら；国際公報第2011/138266号)。MeCN中でのNISの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で0.5～5時間行うことが好ましい。

40

【0601】

【化122】



50

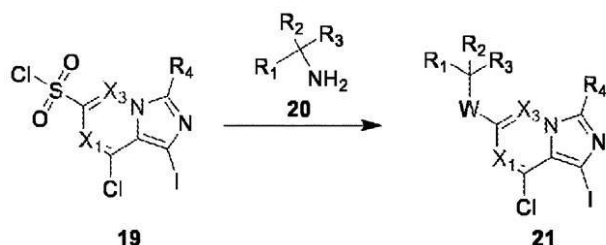
【0602】

第7の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義のとおりである式18の化合物を塩素化試薬と反応させて、式19の塩化スルホニルを得る。この塩化スルホニル形成は、等量の酢酸及び水を含むMeCN中で、NCS、塩化スルホニル、DCDMH、 Cl_2 などで処理することによって行うことができる(例えば、Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照)。MeCN中のDCDMHを等量の酢酸及び水と共に本明細書に記載するように使用することが好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、 $0^{\circ}C$ ～室温で0.5～5時間行うことが好ましい。

【0603】

【化123】

10



【0604】

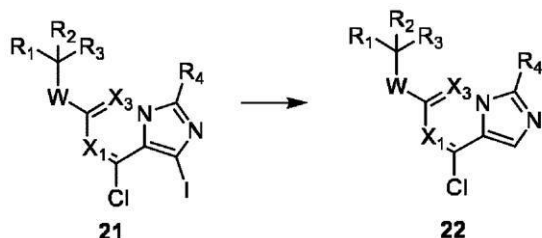
第8の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義のとおりである式19の化合物を、 R_1 、 R_2 及び R_3 が式(I)の化合物について定義のとおりである式20のアミンと反応させて、式21の化合物を得る。この反応は、塩基性条件下で行うことができる(例えば、Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照)。DCM、THFあるいはDMF中のトリメチルアミン、ピリジンなどの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、 $0^{\circ}C$ ～室温で0.5～24時間行うのが好ましい。

20

【0605】

【化124】

30



【0606】

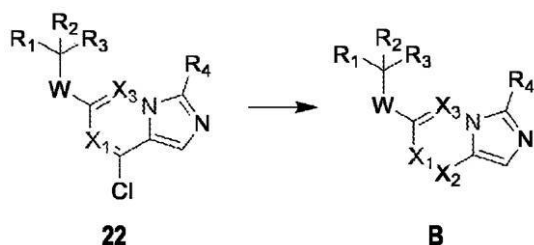
第9の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式21の化合物のヨウ化物を水素化により除去して、式22の化合物を得る。この反応は、好ましくは、THF、MeOH、EtOH、ジオキサン又はDMF中、Pd/C、Pd(OH)₂、ラネーNi、PtO₂などの水素化触媒の存在下、水素雰囲気下で行われる(例えば、Aissaouiら、米国特許出願公開第2011/105514号を参照)。反応は、 $20^{\circ}C$ ～ $80^{\circ}C$ の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは、0.5～24時間後に完了する。

40

【0607】

50

【化 1 2 5】



【0608】

最終の工程では、 X_1 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義のとおりである式22の化合物を種々のアミンとカップリングさせて、 X_2 が式(I)の化合物について定義のとおりである式Bの化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒C-Nクロスカップリング反応によって行うことができる(例えば、a) Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition. : de Meijere, Diederich, Eds. : Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; b) Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照)。ジオキサン中の炭酸セシウム及びPd-PEPPSI-Hept Clの本明細書に記載された使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80~120℃で1~48時間、マイクロ波オーブン中あるいは油浴中で行われる。炭酸セシウムRuPhos-Pd-G3、ジオキサン中のRuPhosあるいは酢酸パラジウム、RuPhos、THF中のtert-ブチルアルコールナトリウムの本明細書に記載の使用も好ましい。反応は、好ましくは、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、アルゴン雰囲気下、70~130℃で1~24時間行われる。

【0609】

スキーム3

【0610】

10

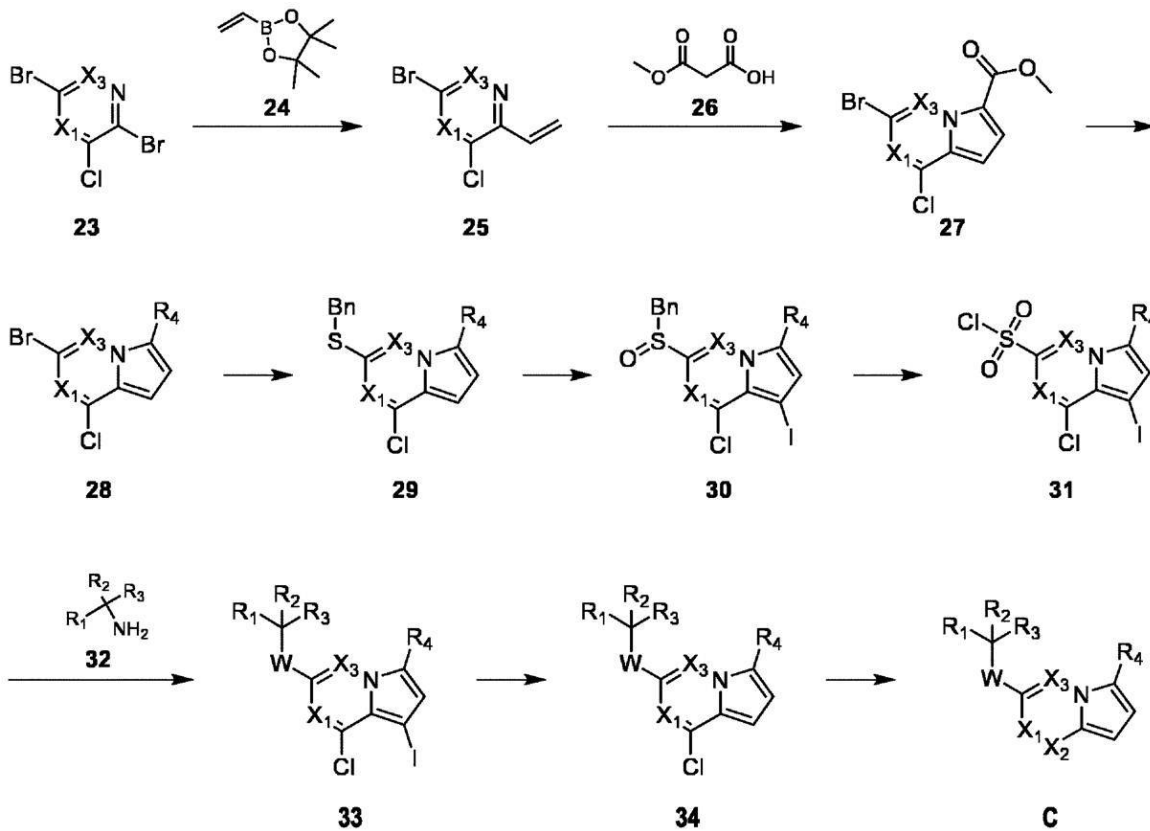
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

20

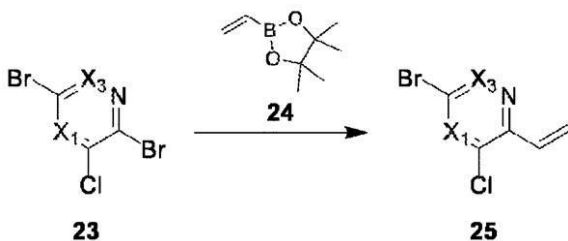
【0 6 1 1】

スキーム 3 は、一般式 C の化合物への好ましい合成アプローチを示す。当業者に理解されるように、 X_4 が $C-R_{c4}$ である式 (I) の化合物は、化合物 33 の C-1 位の官能化によって、例えば、パラジウム触媒クロスカップリング反応を介して得ることができる。当業者に理解されるように、 X_5 が $C-R_{c5}$ である式 (I) の化合物は、C-H 位の臭素化による X_5 の CH 位の官能化 (例えば、Yao et al, Org. Lett. 2020, 22, 4511 を参照) と、それに続くパラジウム触媒クロスカップリング反応によって得ることができる。

30

【0 6 1 2】

【化 1 2 7】



40

【0 6 1 3】

第 1 の工程において、 X_1 及び X_3 が式 (I) の化合物について定義したとおりである式 23 の化合物を、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン 24 と反応させて、式 25 の化合物を得る。カップリング反応は、パラジウム触媒によって、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) [$Pd(PPh_3)_4$]、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジーパラジウム (0) [$Pd_2(dba)_3$] のような $Pd(0)$ 触媒によって、あるいはジクロロビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$]、酢酸パラジウム (II) 及びトリフェニルホスフィンのような $Pd(II)$ 触媒によって、あるいは [L, L'-

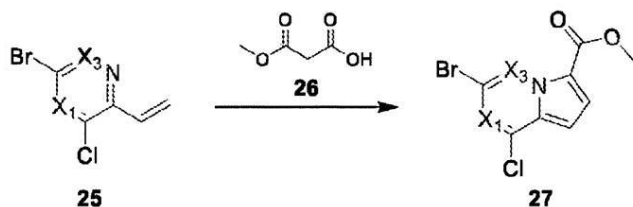
50

ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウムジクロリドによって触媒される。この反応は、好ましくは、1，2-ジメトキシエタン、ジオキサン、DMF、DME、THF又はイソプロパノールなどの溶媒中、水と共に、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又はリン酸カリウムなどの塩基の存在下で行われる（例えば、Hall, Boronic Acids, 2005 Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及びその中で引用されている参考文献を参照）。反応は、室温からそれぞれの溶媒の沸点までの範囲の温度で行われる。更に、反応は、圧力管及びマイクロ波オーブンをを用いて沸点より高い温度で行うことができる。反応は、好ましくは1～36時間後に完了する。

【0614】

10

【化128】



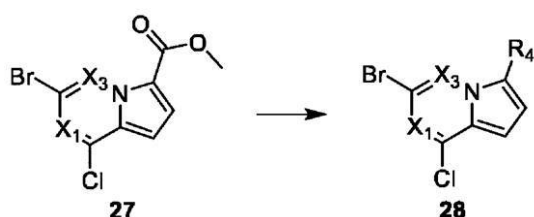
【0615】

第2の工程において、 X_1 及び X_3 が式(I)の化合物について定義のとおりである式25の化合物を、3-メトキシ-3-オキソプロパン酸26と反応させて、式27の化合物を得る。環化は、好ましくは、1，2-ジメトキシエタン、ジオキサン、DMF、DME、THF、又はMeCNのような溶媒中、N-ヨードスクシンイミド及び酢酸ナトリウムの存在下で行われる（例えば、Tang et al, Adv. Synth. Catalysis, 2016, 358, 2878を参照）。反応は、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、80～100℃の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは1～36時間後に完了する。

20

【0616】

【化129】



30

【0617】

第3の工程において、 X_1 及び X_3 が式(I)の化合物について定義したとおりである式27の化合物を、いくつかの合成工程によって式28の化合物に変換する。 R_4 が2-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾールである場合、式27の化合物をヒドラジン水和物と反応させて、ヒドラジドを生成する。このヒドラジド形成は、中性条件下で行うことができる（例えば、Dong et al., J. Med. Chem. 2020, 63, 3028を参照）。ヒドラジド形成は好ましくはEtOH中で行われ、反応は好ましくは加熱あるいはマイクロ波条件下で50～100℃で1～24時間行われる。次いで、ヒドラジドをエチル2，2-ジフルオロアセテートと反応させて、ジアシルヒドラジンを生成する。この反応は、塩基性条件下で行うことができ、EtOH、THF、又はDMF中のDBUの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、室温から100℃で0.5～24時間行う。最後に、ジアシルヒドラジンを、 R_4 が2-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール基である式28の化合物へと、酸素／硫黄交換試薬で処理することによって環化する（例えば

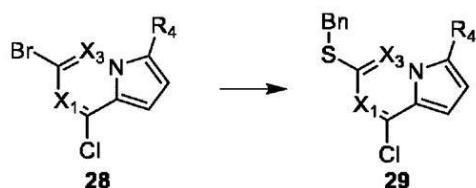
40

50

、Brunetら、国際公開第2020/127974号を参照)。トルエンあるいはTHF中のローソン試薬の本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは50～130℃で0.5～24時間行われる。

【0618】

【化130】



10

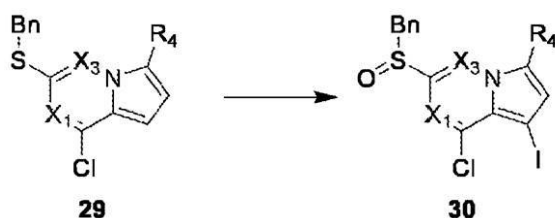
【0619】

第4の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式28の化合物をベンジルメルカプタンと反応させて式29の化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒C-Sクロスカップリング反応によって行うことができる(例えば、Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition.: de Meijere, Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004を参照)。ジオキサン中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80～100℃で1～48時間、マイクロ波オープン中あるいは油浴中で行われる。

20

【0620】

【化131】



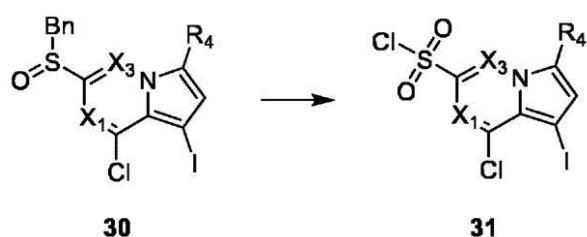
30

【0621】

第5の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおりである式29の化合物をヨウ化物試薬と反応させて式30の化合物を得る。このヨード化は、MeCN、THF、ジオキサン、DMFなどの中で、NIS、 I_2 などで処理することによって行うことができる(例えば、Bentleyら; 国際公報第2011/138266号を参照)。MeCN中でのNISの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で0.5～5時間行うことが好ましい。

【0622】

【化132】



40

【0623】

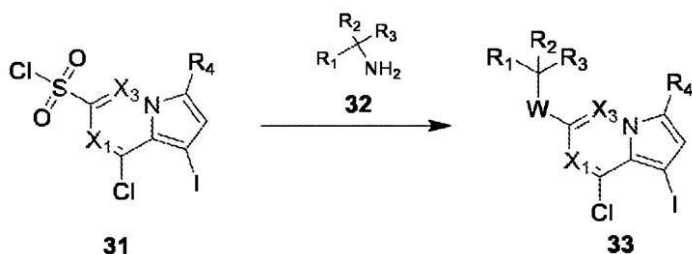
第6の工程において、 X_1 、 X_3 及び R_4 が式(I)の化合物について定義したとおり

50

である式 30 の化合物を塩素化試薬と反応させて式 31 の塩化スルホニルを得る。この塩化スルホニル形成は、等量の酢酸及び水を含む MeCN 中で、NCS、塩化スルホニル、DCDMH、Cl₂などで処理することによって行うことができる（例えば、Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照）。MeCN中のDCDMHを等量の酢酸及び水と共に本明細書に記載するように使用することが好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で0.5～5時間行うことが好ましい。

【0624】

【化133】



10

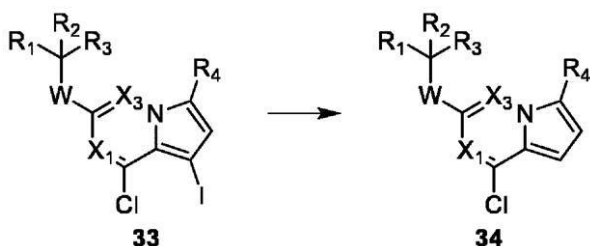
【0625】

第7の工程において、X₁、X₃及びR₄が式(I)の化合物について定義のとおりである式31の化合物を、R₁、R₂及びR₃が式(I)の化合物について定義のとおりである式32のアミンと反応させて、式33の化合物を得る。この反応は、塩基性条件下で行うことができる（例えば、Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照）。DCM、THFあるいはDMF中のトリメチルアミン、ピリジンなどの本明細書に記載の使用が好ましい。反応は、アルゴン雰囲気下、0℃～室温で0.5～24時間行うのが好ましい。

20

【0626】

【化134】



30

【0627】

第8の工程において、X₁、X₃及びR₄が式(I)の化合物について定義したとおりである式33の化合物のヨウ化物を水素化により除去して、式34の化合物を得る。この反応は、好ましくは、THF、MeOH、EtOH、ジオキサン又はDMF中、Pd/C、Pd(OH)₂、ラネーNi、PtO₂などの水素化触媒の存在下、水素雰囲気下で行われる（例えば、Aissaouiら、米国特許出願公開第2011/105514号を参照）。反応は、20～80℃の範囲の温度で行われる。反応は、好ましくは、0.5～24時間後に完了する。

40

【0628】

50

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}_1 & & \text{R}_1 \\
 | & & | \\
 \text{C} & \xrightarrow{\quad} & \text{C} \\
 | & & | \\
 \text{W} & & \text{W} \\
 | & & | \\
 \text{X}_3 & & \text{X}_3 \\
 | & & | \\
 \text{N} & & \text{N} \\
 | & & | \\
 \text{C} & & \text{C} \\
 | & & | \\
 \text{X}_1 & & \text{X}_1 \\
 | & & | \\
 \text{Cl} & & \text{X}_2
 \end{array}$$

34 **C**

最終の工程では、X₁、X₃、R₁、R₂、R₃及びR₄が式(I)の化合物について定義のとおりである式34の化合物を種々のアミンとカップリングさせて、X₂が式(I)の化合物について定義のとおりである式(C)の化合物を得る。このカップリング反応は、パラジウム触媒C-Nクロスカップリング反応によって行うことができる(例えば、a) Jiang, Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd edition. : de Meijere, Diederich, Eds. : Wiley-VCH : Weinheim, Germany, 2004 ; b) Suttonら、国際公開第2021/055744号を参照)。ジオキサン中の炭酸セシウム及びPd-PEPPSI-Hept Clの本明細書に記載された使用が好ましい。反応は、好ましくは、アルゴン雰囲気下、80~120℃で1~48時間、マイクロ波オーブン中あるいは油浴中で行われる。炭酸セシウムRuphos-Pd-G3、ジオキサン中のRuphosあるいは酢酸パラジウム、Ruphos、THF中のtert-ブチルアルコールナトリウムの本明細書に記載の使用も好ましい。反応は、好ましくは、マイクロ波オーブンあるいは油浴中、アルゴン雰囲気下、70~130℃で1~24時間行われる。

調製実施例

一般的な考察

本明細書で使用される略語は、以下のとおりである：A c O H（酢酸）；a q.（水溶液）；A r（アルゴン）；A t m（大気圧）；B H₃. T H F（ボランテトラヒドロフラン錯体）；b r.（ブロード、¹H NMRシグナル）；B o c₂O（ジ-tert-ブチルジカルボネート）；（C a t a x i u m A P d G₃（メシレート〔（ジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）〕パラジウム（II））；C D C l₃（重水素化クロロホルム）；c H e x（シクロヘキサン）；C M P B（シアノメチレントリメチルホスホラン）；C s₂C O₃（炭酸セシウム）；C u I（ヨウ化銅）；D A B C O（（1, 4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン））；D A S T（ジエチルアミノサルファートリフルオリド）；D B U（1, 8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカー7-エン）；D C E（ジクロロエタン）；d（ダブルット、¹H NMRシグナル）；D C M（ジクロロメタン）；D I B A L-H（水素化ジイソブチルアルミニウム）；D I P E AあるいはD I E A（ジ-イソブロピルエチルアミン）；D M A P（4-N, N-ジメチルアミノピリジン）、D M E（1, 2-ジメトキシエタン）、D M E D A（ジメチルエチレンジアミン）；D M F（N-N-ジメチルホルムアミド）；D M S O（ジメチルスルホキシド）；D P P A（ジフェニルホスホリドアジド）；d t b b p y（ビス（1, 1-ジメチルエチル）-2, 2'-ビピリジン）；E S（エレクトロスプレー）；E t O A cあるいはE A（酢酸エチル）；E t O H（エタノール）；h（時間）；F A（ギ酸）；H A T U（1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）；H F I P（ヘキサフルオロイソブロパノール）；¹H NMR（プロトン核磁気共鳴分光法）；H P L C（高速液体クロマトグラフィー）、i P r O H（イソブロパノール）；K₃P O₄（リン酸三カリウム）；I r〔d F（C F₃）（d t b

b p y) P F₆ ((4 , 4' - ジーtert-ブチル-2 , 2' - ビピリジン) ビス [3 , 5 - ジフルオロ-2 - [5 - トリフルオロメチル-2 - ピリジニル-k N) フェニル-k C] イリジウム (I I I) ヘキサフルオロホスフェート) ; L i O H (水酸化リチウム) ; m (マルチプレット、¹H NMR シグナル) ; m C P B A (メタークロロペルオキシ安息香酸) 、 M e C N (アセトニトリル) 、 M e O H (メタノール) ; m i n (分) ; M n O₂ (酸化マンガン (I V)) ; M S (質量分析) ; M T B E (メチルtert-ブチルエテル) ; N a B H₄ (水素化ホウ素ナトリウム) ; N a H C O₃ (炭酸水素ナトリウム) ; N a₂S₂O₃ (チオ硫酸ナトリウム) ; N C S (N - クロロスクシンイミド) ; N H₃ (アンモニア) ; N H₄C l (フッ化アンモニウム) ; N i C l₂ (ニ塩化ニッケル) ; N I S (N - ヨードスクシンイミド) ; N M P (N - メチルピロリドン) ; N M R (核磁気共鳴) ; P d / C (木炭上パラジウム) ; P d₂d b a₃ (トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム) ; P d (d p p f) C l₂ (1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム) ; P d (P h₃)₂C l₂ (ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド) ; P E (石油エーテル) ; P d - P E P P S I - I P e n t C l o - ピコリン ([1 , 3 - ビス [2 , 6 - ビス (1 - エチルプロピル) フェニル] - 4 , 5 - ジクロロ-イミダゾール-2 - イリデン] - ジクロロ- (2 - メチルピリジン-1 - イウム-1 - イル) パラジウム) ; P d (O H)₂ (水酸化パラジウム) ; P d (P h₃)₄ (パラジウム-テトラキス (トリフェニルホスフィン)) ; P h l (O A c)₂ ((ジアセトキシヨード) ベンゼン)) ; P (t B u)₃ (トリ-tert-ブチルホスフィン) ; P y (ピリジン) ; q (カルテット、¹H NMR シグナル) ; q u i n (クインテット、¹H NMR シグナル) ; r a c (ラセミ体) ; R T (保持時間) ; s (シングレット、¹H NMR シグナル) ; s a t . (飽和) ; t (トリプレット、¹H NMR シグナル) ; T B A F (テトラブチルアンモニウムフルオリド) ; tert-Bu B r e t t P h o s - P d - G 3 ([(2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ-3 , 6 - ジメトキシ-2' , 4' , 6' - トリイソプロピル-1 , 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ-1 , 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート) ; t B u X P h o s P d G 3 (メタンスルホナト (2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ-2' , 4' , 6' - トリ-イ-プロピル-1 , 1' - ビフェニル) (2' - アミノ-1 , 1' - ビフェニル-2 - イル) パラジウム (I I)) T B D M S C l あるいは T B S C l (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) ; t B u O H (tert-ブタノール) ; T E A (トリエチルアミン) ; T F A (トリフルオロ酢酸) ; T F A A (無水トリフルオロ酢酸) 、 T H F (テトラヒドロフラン) ; T L C (薄層クロマトグラフィー) ; T M S C H N₂ (トリメチルシリルジアゾメタン) ; T M S C N (トリメチルシリルシアニド) ; T M S O T f (トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル) ; T T M S S (トリメチルシラン) ; U P L C (超高速液体クロマトグラフィー) 、 U V (紫外線) 、 w t % (重量パーセント) ; キサントホス (4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン) ; X a n t p h o s P d G 4 (メタンスルホナト [9 , 9 - ジメチル-4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン] (2' - メチルアミノ-1 , 1' - ビフェニル-2 - イル) パラジウム (I I)) 。

【0631】

一般的手順：全ての出発物質及び溶媒は、商業的供給源から入手したか、あるいは参考文献に従って調製した。市販の試薬及び無水溶媒を、更に精製することなく、供給されたまま使用した。特に明記しない限り、全ての反応物を攪拌した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで日常的に乾燥させた。示された量を使用して、充填済シリカ (100 ~ 1000 メッシュ、40 ~ 63 μm) カートリッジでカラムクロマトグラフィーを行った。全ての空気及び水分に対する感受性反応は、窒素ガス又はアルゴンガスの不活性雰囲気下、オーブン乾燥 (120 °C) ガラス器具中で行った。化合物名は、ChemDraw Prime (P e r k i n E l m e r) を用いて作成した。いくつかの場合には、一般に受け入れられている市販の試薬の名称をChemDrawで作成した名称の代わりに使用した。

【0632】

最終化合物のLCMS分析のための逆相HPLC条件：

方法1：SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18

2.1×30mm、5μm、50℃；移動相：A：水中0.0375% TFA (v/v)；B：MeCN中0.01875% TFA (v/v)；1.5mL/分に保持された流速；220nm及び254nmでのUV検出を用いて、1.55分間にわたって移動相で溶出した。勾配情報：0～0.80分、95%A-5%Bから5%A-95%Bへの傾斜；0.80～1.20分、5%A～95%Bで保持；1.20～1.21分、95%A-5%Bに戻し、1.21～1.55分、95%A-5%Bで保持。

【0633】

方法2：SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18

2.1×30mm、5μm、40℃；移動相：A：水中0.025% NH₃-H₂O (v/v)、B：MeCN；1.5mL/分に保持された流速；220nm及び254nmでのUV検出を用いて、1.55分間にわたって移動相で溶出した。勾配情報：0～0.80分、95%A-5%Bから5%A-95%Bへの傾斜；0.80～1.20分、5%A～95%Bで保持；1.20～1.21分、95%A-5%Bに戻し、1.21～1.55分、95%A-5%Bで保持。

【0634】

方法3：SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18

2.1×30mm、5μm、50℃；移動相：A：水中0.0375% TFA (v/v)；B：MeCN中0.01875% TFA (v/v)；2.0mL/分に保持された流速；220nm及び254nmでのUV検出を用いて、0.80分間にわたって移動相で溶出した。勾配情報：0～0.80分、95%A-5%Bから5%A-95%Bへの傾斜；0.80～1.20分、5%A～95%Bで保持；1.20～1.21分、95%A-5%Bに戻し、1.21～1.55分、95%A-5%Bで保持。

【0635】

方法4：SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex (登録商標) EVO

C18 2.1×20mm、2.6μm、50℃；移動相：A：水中0.0375% TFA (v/v)；B：MeCN中0.01875% TFA (v/v)；2.0mL/分に保持された流速；220nm及び254nmでのUV検出を用いて、1.00分間にわたって移動相で溶出した。勾配情報：0.01～0.60分、95%A-5%Bから5%A-95%Bへの傾斜；0.61～0.78分、5%A～95%Bで保持；0.78～0.79分、95%A-5%Bに戻し、0.79～0.80分、95%A-5%Bで保持。

【0636】

方法5：SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18

2.1×30mm、5μm、50℃；移動相：A：水中0.0375% TFA (v/v)；B：MeCN中0.01875% TFA (v/v)；2.0mL/分に保持された流速；220nm及び254nmでのUV検出を用いて、0.80分間にわたって移動相で溶出した。勾配情報：0～0.80分、95%A-5%Bから5%A-95%Bへの傾斜；0.80～1.20分、5%A～95%Bで保持；1.20～1.21分、95%A-5%Bに戻し、1.21～1.55分、95%A-5%Bで保持。

【0637】

¹H NMRスペクトル：

¹H NMRスペクトルは、参照として残留非重水素化溶媒を使用して、400MHzでBruker Avance III分光計で取得した。¹H NMRシグナルは、スペクトルから明らかなように、それらの多重度/結合多重度で特定される。可能性のある高次効果は考慮されない。シグナルの化学シフト(δ)は、ppm(100万分の1)として特定される。

【0638】

塩化学量論：

本明細書において、特に実験セクションにおいて、本発明の中間体及び実施例の合成に

10

20

30

40

50

ついて、化合物が対応する塩基又は酸との塩形態として言及される場合、それぞれの調製及び／又は精製プロセスによって得られる塩形態の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。別段の指定がない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、又は「 $x\text{H}_2\text{O}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの化学名又は構造式への接尾辞は、化学量論的指定としてではなく、単に塩形態として理解されるべきである。これは、合成中間体又は実施例化合物又はその塩が、記載される調製及び／又は精製プロセスによって、溶媒和物、（定義される場合）未知の化学量論的組成を有する水和物などとして得られた場合にも同様に適用される。

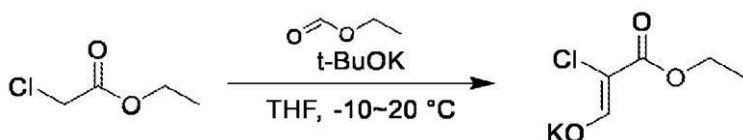
【0639】

中間体 1. 1 の調製

カリウム（Z）-2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オレート

【0640】

【化136】



【0641】

テトラヒドロフラン（THF）（150 mL）中のエチル 2-クロロアセテート（10 g、81.60 mmol、8.70 mL）及びギ酸エチル（6.04 g、81.60 mmol、6.56 mL）の溶液を、 -10°C で 20 分間攪拌し、次いで $t\text{-BuOK}$ （11.90 g、106.08 mmol）を、混合物の温度が $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 未満に維持されるように少しずつ加えた。反応物を 20°C に 16 時間加温した。反応混合物を濾過して固体を得、これを EtOAc （50 mL）で 20°C で 5 時間粉碎し、濾過し、固体を真空下で乾燥させて、カリウム（Z）-2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オレート（12 g、63.61 mmol、収率 77.95%）を黄色固体として得た。

【0642】

^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.88–8.24（m，1H），4.16（q， $J=7.2\text{ Hz}$ ，2H），1.24（t， $J=7.2\text{ Hz}$ ，3H）。

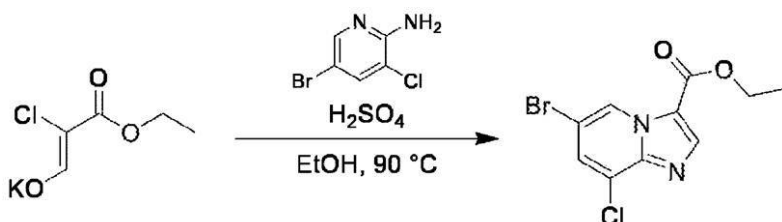
【0643】

中間体 1. 2 の調製

エチル 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【0644】

【化137】



【0645】

20°C の EtOH （100 mL）中の 5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-アミン（2 g、9.64 mmol）及びカリウム（Z）-2-クロロ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オレート（7.27 g、38.56 mmol）の溶液に、 H_2SO_4 （2.84 g、28.92 mmol、1.54 mL）を加えた。反応混合物を 90°C に 16 時間加熱した。反応混合物を 20°C に冷却した。 EtOH を減圧下で除去し、水

10

20

30

40

50

(50 mL)を加え、混合物をEtAOC (3×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~30%エチルアセテート/石油エーテル勾配@80 mL/分の溶離液)により精製して、生成物エチル6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1.7 g、5.21 mmol、収率54.03%)を白色固体として得た。

【0646】

RT0.888分 (方法1) ; m/z 304.9 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 9.24 (s, 1H), 8.301 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

10

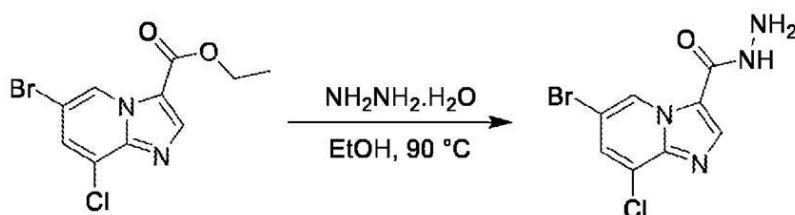
【0647】

中間体1.3の調製

6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド

【0648】

【化138】



20

【0649】

20 °CのEtOH (20 mL)中のエチル6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1.7 g、5.21 mmol、純度93%)の溶液に、NH₂NH₂·H₂O (3.26 g、63.76 mmol、3.16 mL、純度98%)を加えた。混合物を2時間還流し、次いで、20 °Cに冷却した。沈殿した固体を分離して、生成物6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド (1.5 g、4.97 mmol、収率95.49%)を白色固体として得た。

30

【0650】

RT0.487分 (方法1) ; m/z 290.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 10.68-9.40 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.83-4.27 (m, 2H)。

【0651】

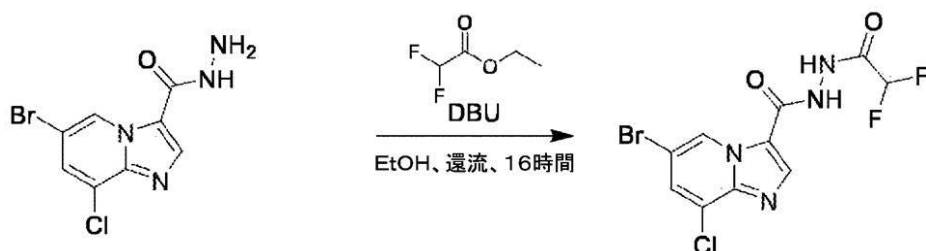
中間体1.4の調製

6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド

40

【0652】

【化139】



50

【0653】

20℃のEtOH（110mL）中の6-ブロモ-8-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボヒドラジド（1.3g、4.31mmol）及びエチル2,2-ジフルオロアセテート（5.35g、43.11mmol）の混合物に、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）（1.31g、8.62mmol）を加えた。混合物を16時間還流した後、20℃に冷却し、最後に濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；20g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、90%酢酸エチル／石油エーテル勾配@80mL／分の溶離液）によって精製して、生成物6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボヒドラジド（0.85g、2.17mmol）を白色固体として得た。

10

【0654】

RT0.770分（方法1）； m/z 368.9（ $M+H$ ）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）：11.03-10.93（m, 2H），9.49（s, 1H），8.48（s, 1H），8.03（s, 1H），6.48（t, J=52.8Hz, 1H）。

【0655】

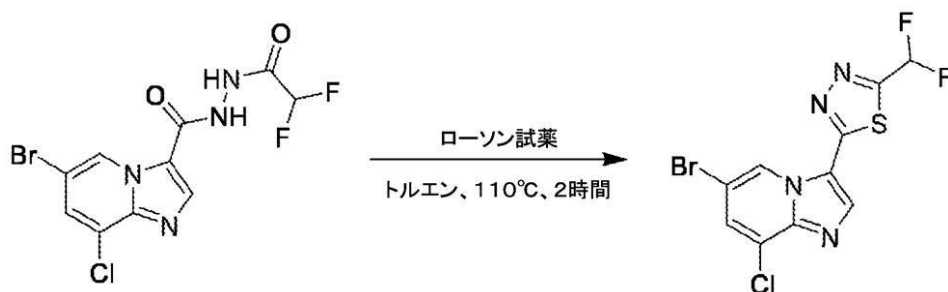
中間体1.5の調製

2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

20

【0656】

【化140】



30

【0657】

20℃のトルエン（4mL）中の6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボヒドラジド（200.00mg、511.52μmol）の溶液に、ロートン試薬（227.58mg、562.67μmol）を加えた。混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、濃縮して残留物を得て、これをMeOH（5mL）で30分間粉碎し、濾過後、ケーキを回収して、生成物2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール（140mg、382.95μmol、収率74.87%）を白色固体として得た。

40

【0658】

¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）：7.54-7.84（t, J=53.2Hz, 1H），8.08（d, J=1.6Hz, 1H），8.64（s, 1H），9.61（d, J=1.6Hz, 1H）。

【0659】

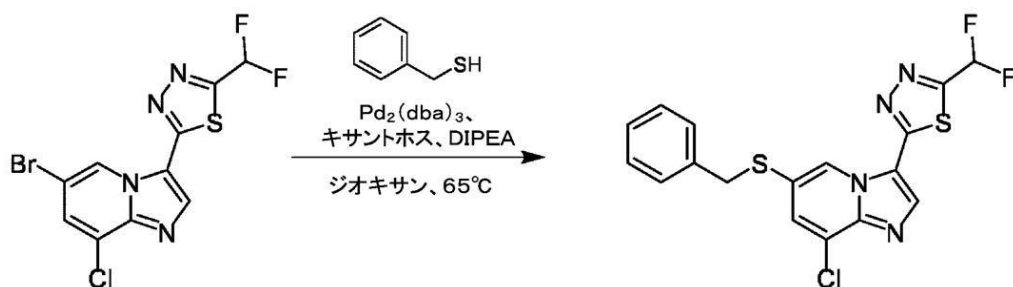
中間体1.6の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0660】

50

【化 1 4 1】



10

【0 6 6 1】

ジオキサン（2 mL）中の 2-（6-ブromo-8-クロロイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール（100 mg、273.53 μmol ）、キサントホス（31.65 mg、54.71 μmol ）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（70.70 mg、547.07 μmol ）及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （トリス（ジネジリデンアセトン）ジパラジウム（0））（25.05 mg、27.35 μmol ）の混合物を 20℃で攪拌した。 N_2 を混合物に 5 分間吹き込み、最後にフェニルメタンチオール（33.97 mg、273.53 μmol 、32.05 μL ）を加えた。混合物を 65℃に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を 20℃に冷却し、濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；20 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、0～30% 酢酸エチル／石油エーテル勾配@30 mL／分の溶離液）により精製して、生成物 2-（6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール（80 mg、193.70 μmol 、収率 70.81%）を黄色固体として得た。

20

【0 6 6 2】

RT 1.012 分（方法 1）； m/z 408.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI^+)。

【0 6 6 3】

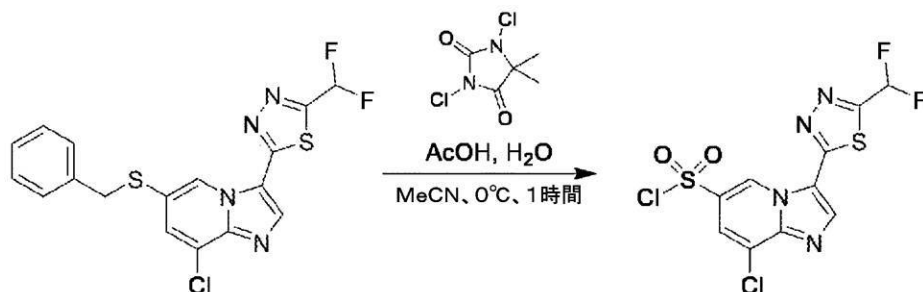
中間体 1.7 の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-6-スルホニルクロリド

30

【0 6 6 4】

【化 1 4 2】



40

【0 6 6 5】

0℃の MeCN（0.5 mL）中の 2-（6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール（20 mg、48.91 μmol ）、AcOH（5.29 mg、88.05 μmol 、5.04 μL ）及び H_2O （881.21 μg 、48.91 μmol ）の混合物に、1，3-ジクロロ-5，5-ジメチル-イミダゾリジン-2，4-ジオン（17.35 mg、88.05 μmol ）を加えた。混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌した。THF（3 mL）を加え、溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物 8-クロ

50

ロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド(18mg、46.73 μ mol、収率95.53%)を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0666】

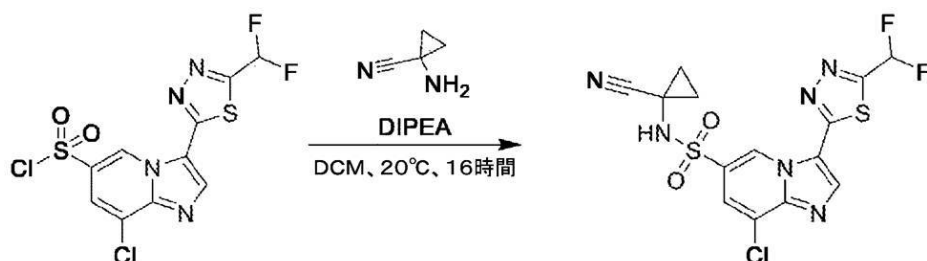
実施例1の調製

8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0667】

【化143】

10



【0668】

20

0℃のピリジン(294.00mg、3.72mmol)中の1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリル(5.79mg、48.81 μ mol、HCl)の溶液に、THF(0.3mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド(18.00mg、46.71 μ mol)の溶液を1分間かけて滴下して加えた。混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:30%~60%、7分)により精製して、8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド(4.34mg、10.07 μ mol、収率20.64%)を灰色固体として得た。

30

【0669】

RT0.882分(方法1);m/z430.9(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):9.95(s,1H),8.76(s,1H),8.25(s,1H),7.87(s,1H),7.71(t,J=52.8Hz,1H),1.23(s,2H),1.15(s,2H)。

【0670】

実施例2の調製

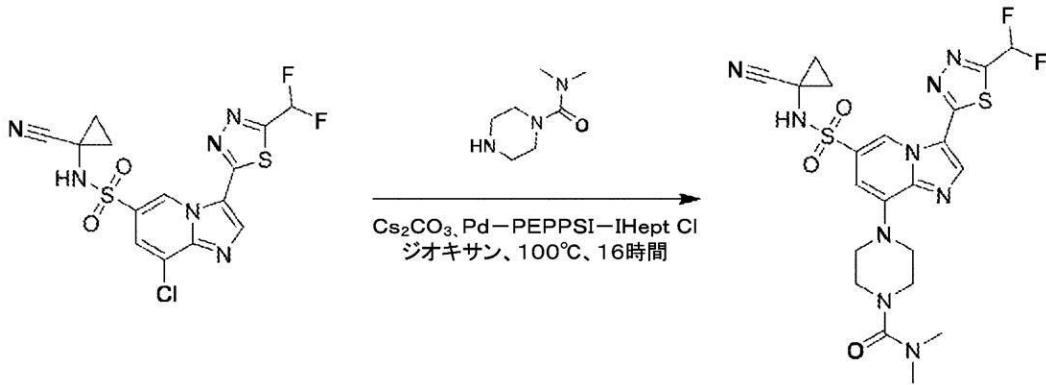
4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

40

【0671】

50

【化 1 4 4】



10

【0 6 7 2】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、69.63 μmol)、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (13.14 mg、83.56 μmol)、Pd-PEPPSI-IHept Cl (6.77 mg、6.96 μmol) 及び Cs_2CO_3 (68.06 mg、208.89 μmol) の混合物を脱気し、 N_2 (3 x) でパージした後、それを N_2 雰囲気下、100°C で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 30% ~ 60%、10 分) により精製して、生成物 4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (15.36 mg、収率 39.7%、純度 99.29%) を灰白色固体として得た。

20

【0 6 7 3】

RT 0.882 分 (方法 1); m/z 552.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.75 (s, 1H), 9.57 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71 (t, $J=53.2$, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 1.45-1.37 (m, 4H)。

30

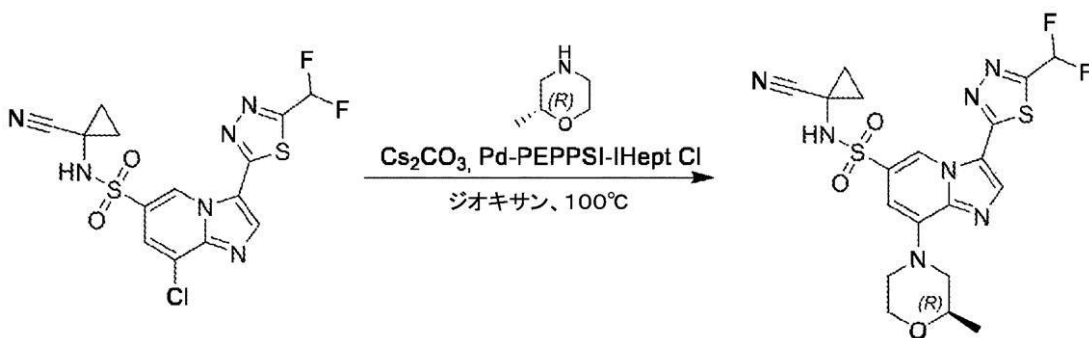
【0 6 7 4】

実施例 3 の調製

(R)-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(2-メチルモルホリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0 6 7 5】

【化 1 4 5】



40

50

【0676】

ジオキサン（0.5 mL）中の8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-[5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（10 mg、23.21 μmol ）、（R）-2-メチルモルホリン（2.82 mg、27.85 μmol ）、Pd-PEPPSI-IPt Cl（2.26 mg、2.32 μmol ）及び Cs_2CO_3 （22.69 mg、69.63 μmol ）の混合物を脱気し、 N_2 でパージ（3 x）した後、それを N_2 雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm ；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：32%~62%、10分）により精製して、生成物（R）-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（2-メチルモルホリノ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（3.22 mg、収率28.00%）を黄色固体として得た。

10

【0677】

RT 0.870（方法1）； m/z 496.0（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）（ ESI^+ ）； ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.71（d, $J=1.2$ Hz, 1H）, 8.62（s, 1H）, 8.30（s, 1H）, 7.55-7.85（t, $J=53.2$ Hz, 1H）, 6.98（d, $J=1.2$ Hz, 1H）, 4.18-4.32（m, 2H）, 3.98（dd, $J=11.2, 1.6$ Hz, 1H）, 3.74-3.85（m, 2H）, 2.92（m, 1H）, 2.61-2.67（m, 1H）, 1.35-1.41（m, 2H）, 1.26-1.33（m, 2H）, 1.20（d, $J=6.4$ Hz, 3H）。

20

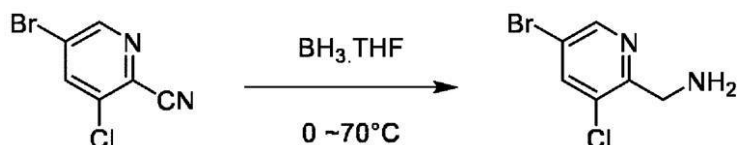
【0678】

中間体4.1の調製

（5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル）メタンアミン

【0679】

【化146】



30

【0680】

氷水冷却下でTHF（10 mL）中の5-ブromo-3-クロロピコリノニトリル（2.0 g、9.20 mmol）の混合物に、 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ （1 M、11.04 mL）を5分間かけて加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した後、20℃に加温し、この温度で更に30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、MeOH（10 mL）を5分間かけて滴下してクエンチした。混合物を70℃に加熱し、この温度で30分間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、粗生成物（2.2 g）を淡褐色固体として得た。粗生成物をHCl（水溶液、2 M、20 mL）に溶解し、DCM（20 mL；2 x）で洗浄し、水相を最後に真空下で濃縮して、生成物（5-ブromo-3-クロロ-2-ピリジル）メタンアミン（1.5 g、4.07 mmol、収率44.26%、純度70%、HCl塩）を淡褐色固体として得た。

40

【0681】

RT 0.18分（方法2）； m/z 222.9（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）（ ESI^+ ）， ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.78（d, $J=2.0$ Hz, 1H）, 8.69（br, 3H）, 8.47（d, $J=2.0$ Hz, 1H）, 4.24（d, $J=6.2$ Hz, 2H）。

【0682】

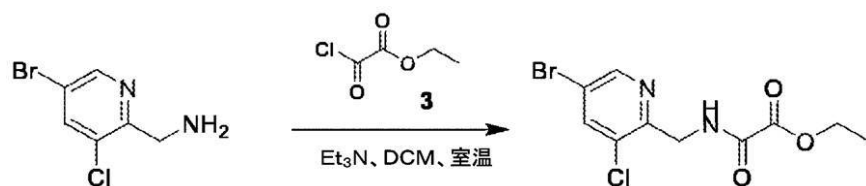
中間体4.2の調製

50

エチル 2-((5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート

【0683】

【化147】



10

【0684】

氷水冷却下の DCM (30 mL) 中の (5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジル) メタンアミン (1.5 g、5.82 mmol、HCl 塩) の混合物に、DIPEA (2.25 g、17.45 mmol) を加えた。次いで、エチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (952.77 mg、6.98 mmol) を 5 分間かけて加え、混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。混合物を 20℃ に加温し、この温度で 30 分間攪拌した。混合物を NaHCO_3 水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM (50 mL) で抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 ~ 1:1) で精製して、生成物エチル 2-((5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート (1300 mg、3.64 mmol、収率 62.57%、純度 65.6%) を白色固体として得た。RT 0.61 分 (方法 1) ; m/z 322.8 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI⁺)。生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

20

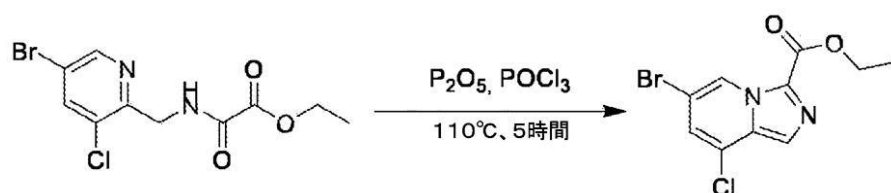
【0685】

中間体 4.3 の調製

エチル 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート

【0686】

【化148】



30

【0687】

氷水冷却下の POCl_3 (15 mL) 中のエチル 2-((5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート (1300 mg、4.04 mmol) の混合物に、五酸化リン (2.87 g、20.21 mmol) を加えた。混合物を 110℃ に加熱し、この温度で 5 時間攪拌した。混合物を 25℃ に冷却し、真空下で濃縮して残留物を得た。残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、水 (30 mL) 及び NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で洗浄した。次いで、それを最後に真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 ~ 3:1) によって精製して、生成物エチル 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (900 mg、2.97 mmol、収率 73.34%) を白色固体として得た。

40

【0688】

RT 0.718 分 (方法 1)、 m/z 304.8 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI⁺)、 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.65-4.42 (m, 2H), 1.57-1.42 (

50

m, 3 H)

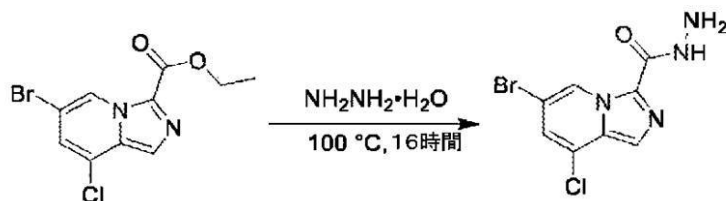
【0689】

中間体 4. 4 の調製

6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド

【0690】

【化149】



10

【0691】

EtOH (20 mL) 中のエチル 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシレート (900 mg、2.97 mmol) の混合物に、NH₂NH₂·H₂O (1.48 g、29.65 mmol、98%) を加えた。混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 2 時間撹拌した。反応物を 25 °C に冷却し、沈殿した固体を分離した。粗生成物を EtOH (5 mL) で粉砕して、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド (650 mg、2.25 mmol、収率 75.72%) を白色固体として得た。

20

【0692】

RT 0.56 分 (方法 1) ; m/z 290.8 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H)。

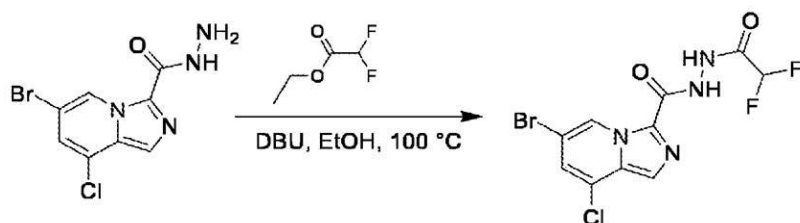
【0693】

中間体 4. 5 の調製

6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2, 2-ジフルオロアセチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド

【0694】

【化150】



30

【0695】

EtOH (20 mL) 中の 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド (650 mg、2.25 mmol) の混合物に、エチル 2, 2-ジフルオロアセテート (3.10 g、22.45 mmol) 及び DBU (683.58 mg、4.49 mmol) を加えた。混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 16 時間撹拌した。混合物を 25 °C に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を DCM (50 mL) で溶解し、NH₄Cl 水溶液 (30 mL; 2 x) で洗浄し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1:1 ~ MeOH/EtOAc = 1:10) によって精製して、生成物 6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2, 2-ジフルオロアセチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド (650 mg、1.56 mmol、収率 69.32%、純度 88%) を白色固体として得た。

40

50

【0696】

RT 0.62分 (方法1) ; m/z 368.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.95 (br, 2H), 9.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.38 (t, J = 53.2, 1H)。

【0697】

中間体4.6の調製

2-(6-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0698】

10

【化151】



20

【0699】

トルエン (20 mL) 中の 6-ブromo-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド (550 mg、1.50 mmol) の混合物に、ローソン試薬 (665.80 mg、1.65 mmol) を N₂ 雰囲気下に加えた。反応物を 120°C に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。反応物を 25°C に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を MeOH (10 mL) で 70°C にて 1 時間粉碎し、濾過し、ケーキを回収し、真空下で乾燥させて、生成物 2-(6-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (530 mg、1.45 mmol、収率 96.88%) を淡黄色固体として得た。

30

【0700】

RT 0.806分 (方法1) ; m/z 366.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2, 1H)。

【0701】

中間体4.7の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0702】

40

【化152】



【0703】

窒素で2分間脱気したジオキサン (10 mL) 中の 2-(6-ブromo-8-クロロイミ

50

ダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール (450 mg、1.23 mmol) 及びフェニルメタンチオール (168.17 mg、1.35 mmol) の混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112.72 mg、123.09 μmol)、キサントホス (71.22 mg、123.09 μmol) 及び DIEA (477.26 mg、3.69 mmol) を窒素下に加えた。混合物を 90 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、生成物 2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール (250 mg、489.15 μmol 、収率 39.74%、純度 80%) を淡黄色固体として得た。

10

【0704】

RT 0.99 分 (方法 1) ; m/z 409.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (ESI^+) ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.35 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 3H), 7.05 (t, J = 53.2, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 2H)

【0705】

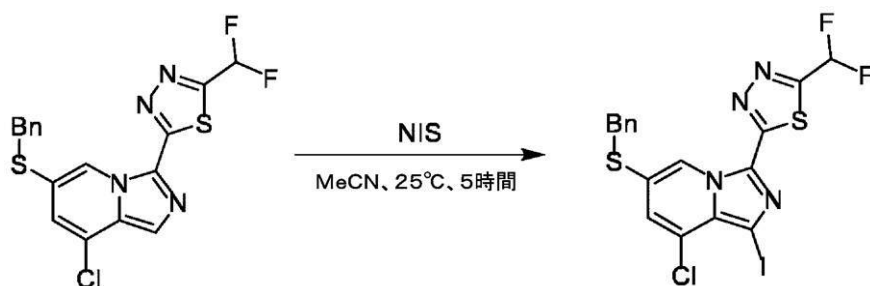
中間体 4.8 の調製

2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール

20

【0706】

【化153】



30

【0707】

0 °C の MeCN (5 mL) 中の 2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール (130 mg、317.95 μmol) の混合物に、NIS (78.68 mg、349.74 μmol) を加えた。混合物を 25 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を次の工程に直接使用した。

【0708】

RT 0.99 分 (方法 1) ; m/z 535.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (ESI^+)

【0709】

40

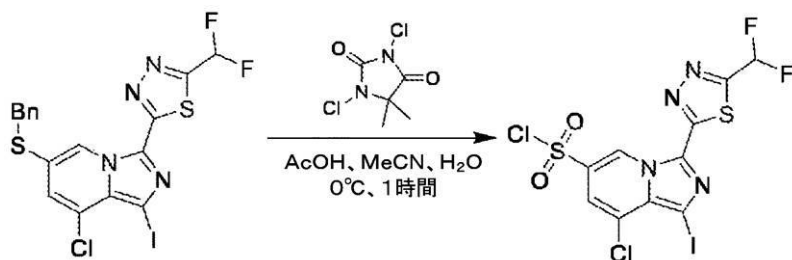
中間体 4.9 の調製

8-クロロ-3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) - 1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド

【0710】

50

【化 1 5 4】



【0 7 1 1】

MeCN (5 mL) 中の 2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8 - クロロ - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアアジアゾール (170 mg、317.95 μmol) の混合物を 0°C に冷却した後、H₂O (5.73 mg、317.95 μmol)、AcOH (38.19 mg、635.89 μmol) 及び 1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (125.28 mg、635.89 μmol) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。混合物を THF (8 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物 8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホニルクロリド (160 mg、219.14 μmol 、収率 68.92%、純度 70%) を淡褐色油状物として得た。

【0 7 1 2】

ジクロロ化合物 1, 8 - ジクロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアアジアゾール - 2 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホニルクロリド (中間体 18.2 を参照) もこのプロセスにおいて形成されたことを排除することができないことに留意されたい。

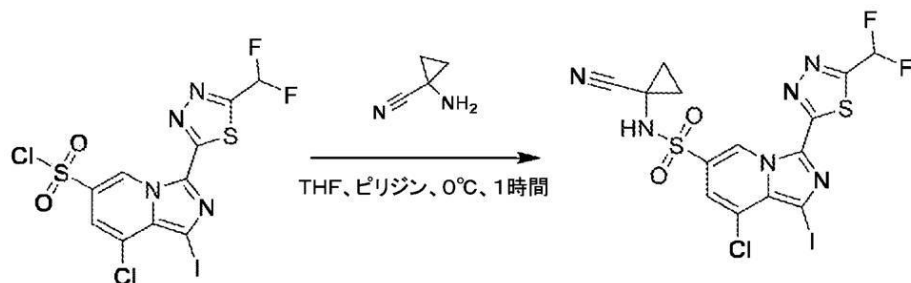
【0 7 1 3】

中間体 4.10 の調製

8 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【0 7 1 4】

【化 1 5 5】



【0 7 1 5】

0°C のピリジン (3 mL) 中の 1 - アミノシクロプロパン - 1 - カルボニトリル (128.51 mg、1.57 mmol、HCl 塩) の混合物に、THF (2 mL) 中の 8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホニルクロリド (160 mg、313.05 μmol) を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を DCM (20 mL) に溶解し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラ

フィー（PE：EtOAc＝10：1～3：1）で精製して、生成物 8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（110mg、128.43μmol、収率41.02%、純度65%）を黄色固体として得た。

【0716】

RT0.966分（方法1）；m/z556.9（M+H）⁺（ESI⁺）；¹HNM R（400MHz，DMSO-d₆）δ＝10.00（s，1H），9.70（br，1H），7.72（t，J＝53.2，1H），7.48（d，J＝1.1Hz，1H），1.54－1.48（m，2H），1.42－1.35（m，2H）

10

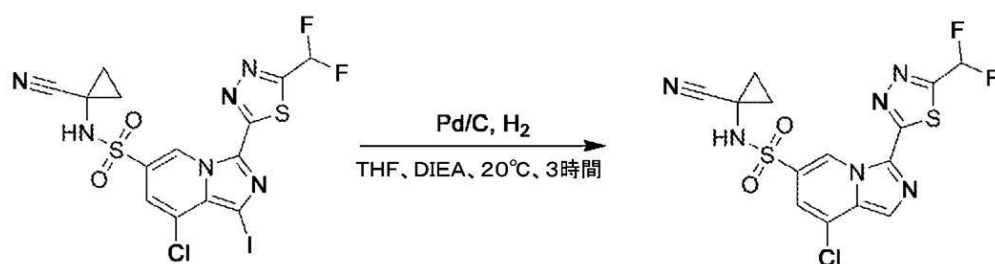
【0717】

実施例4の調製

8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0718】

【化156】



20

【0719】

20℃のTHF（5mL）中の8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（15mg、26.94μmol）の混合物に、DIPEA（17.41mg、134.71μmol）及びPd/C（5mg、純度10%）を加えた。混合物を、H₂（15psi）下、20℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3μm；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：33%～63%、15分）により精製して、8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（4.02mg、9.23μmol、収率34.25%、純度98.9%、ギ酸塩）を淡黄色固体として得た。

30

【0720】

RT0.966分（方法1）；m/z431.1（M+H）⁺（ESI⁺）；H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ＝10.25（s，1H），8.56（br，1H），7.99（s，1H），7.51（s，1H），7.36（t，J＝53.2Hz，1H），1.54－1.50（m，2H），1.50－1.46（m，2H）。

40

【0721】

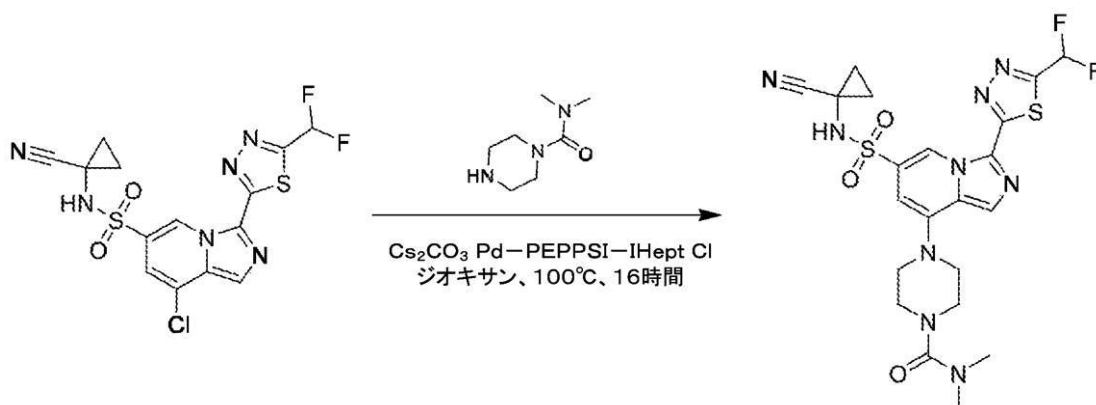
実施例5の調製

4-（6-（N-（1-シアノシクロプロピル）スルファモイル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0722】

50

【化 1 5 7】



10

【0 7 2 3】

窒素で2分間脱気した1,4-ジオキサン(1mL)中の8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(70mg、162.47 μ mol)の混合物に、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(38.31mg、243.71 μ mol)、 CS_2CO_3 (105.87mg、324.95 μ mol)及びPd-PEPPSI-IHept Cl(15.80mg、16.25 μ mol)を加えた。混合物を100°Cで16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m;移動相:A:水中0.1%TFA、B:MeCN;B%:48%~68%、7分)により精製して、純度80%の生成物6mgを得た。その後、純度80%の生成物を更に分取HPLC(カラム:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m;移動相:A: NH_4HCO_3 の1mM水溶液、B:MeCN;B%:35%~53%、10分)により精製して、生成物4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(2.48mg、4.39 μ mol、収率2.70%、純度97.7%)を淡黄色固体として得た。

20

30

【0 7 2 4】

RT0.72分(方法1); m/z 552.0(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.93(s,1H),7.93(s,1H),7.35(t,J=53.2,1H),6.79(s,1H),3.61-3.52(m,4H),3.44-3.41(m,4H),2.92(s,6H),1.57-1.50(m,2H),1.49-1.42(m,2H)。

【0 7 2 5】

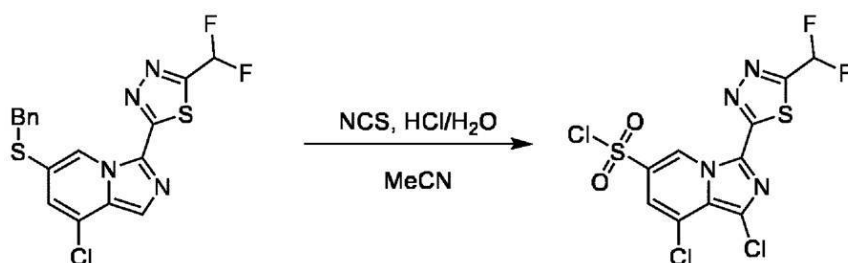
中間体6.1の調製

1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

40

【0 7 2 6】

【化 1 5 8】



50

【0727】

0℃のMeCN(2mL)中のNCS(65.32mg、489.15μmol、4当量)の混合物に、HCl水溶液(2M、244.57μL)及び2-(6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(50mg、122.29μmol)を加えた。混合物を20℃に加温し、この温度で1時間攪拌した。混合物をDCM(10mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンクロリド(50mg、94.13μmol、収率76.97%、純度79%)を黄色油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

10

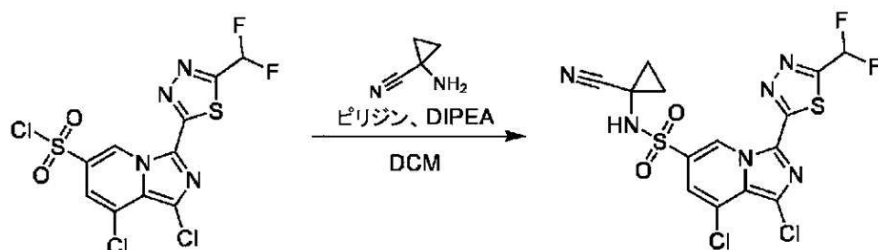
【0728】

実施例6の調製

1,8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0729】

【化159】



20

【0730】

DCM(2mL)中の1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンクロリド(50mg、94.13μmol、純度79%)及びDIPEA(24.33mg、188.26μmol)の混合物に、1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリル(15.46mg、188.26μmol、HCl塩)を加えた。混合物をその20℃で攪拌した。ピリジン(148.91mg、1.88mmol、151.95μL)を加え、混合物を20℃で更に16時間攪拌した。混合物を濃縮して残留物を得、これを分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm;移動相:A:水中0.1%TFA、B:MeCN;B%:50%~80%、7分)により精製して、1,8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(10mg、21.49μmol、収率66.67%)を黄色固体として得た。

30

40

【0731】

RT0.87分(方法1);m/z464.9(M+H)⁺(ESI⁺);¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ=9.91(s,1H),9.71(s,1H),7.71(t,J=53.2,1H),7.50(s,1H),1.60-1.45(m,2H),1.42-1.30(m,2H)。

【0732】

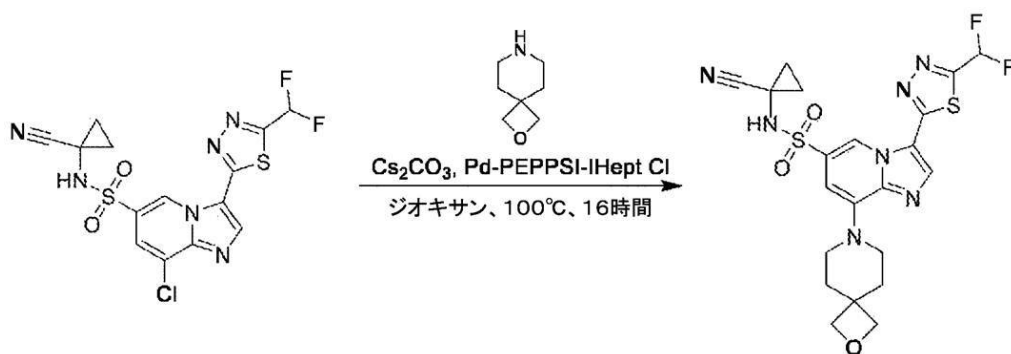
実施例7の調製

N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

50

【0733】

【化160】



10

【0734】

ジオキサン（0.5 mL）中の8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-スルホンアミド（10.0 mg、23.21 μmol ）、2-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン（4.4 mg、34.82 μmol ）、Pd-PEPPSI-IHept Cl（2.3 mg、2.32 μmol ）及び Cs_2CO_3 （22.7 mg、69.63 μmol ）の混合物を脱気し、窒素でパージし（3×）、次いで窒素雰囲気下、100℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：33%～53%、10分）により精製して、生成物N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（2-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-スルホンアミド（4.3 mg、8.24 μmol ）を黄色固体として得た。

20

【0735】

RT 0.877（方法1）； m/z 522.1（ $M+H$ ） $^+$ （ ES^+ ）； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.62（s, 1H），8.58（s, 1H），8.37（s, 1H），7.69（t, $J=53.2\text{ Hz}$, 1H），6.97（s, 1H），4.39（s, 4H），3.55–3.53（m, 4H），1.97–2.01（m, 4H），1.28–1.24（m, 2H），1.22–1.18（m, 2H）。

30

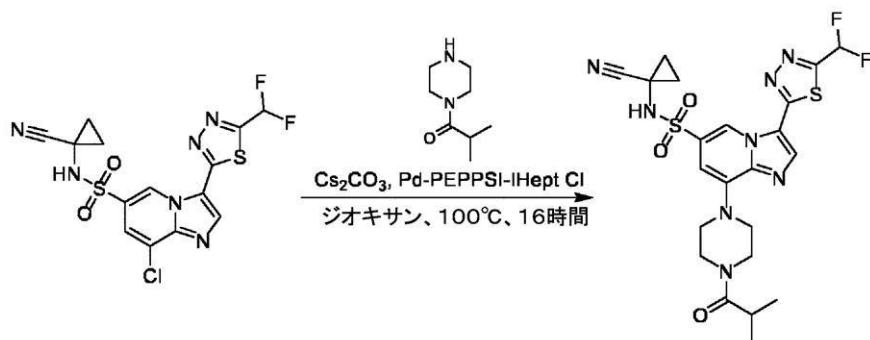
【0736】

実施例8の調製

N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-イソブチリルピペラジン-1-イル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-スルホンアミド

【0737】

【化161】



40

50

【0738】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10.0 mg、23.21 μ mol)、2-メチル-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン (4.4 mg、27.85 μ mol)、Pd-PEPPSI-IHep t Cl (2.3 mg、2.32 μ mol) 及び CS_2CO_3 (22.7 mg、69.63 μ mol) の混合物を脱気し、窒素でパージし (3 $\times$)、次いで窒素雰囲気下、100 $^\circ\text{C}$ で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: A: 水中0.225%ギ酸、B: MeCN; B %: 35%~65%、7分) により精製して、生成物N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (2.3 mg、4.16 μ mol) を淡黄色固体として得た。

10

【0739】

RT 0.867分 (方法1); m/z 551.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ESI^+); ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ = 9.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.53-7.91 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

20

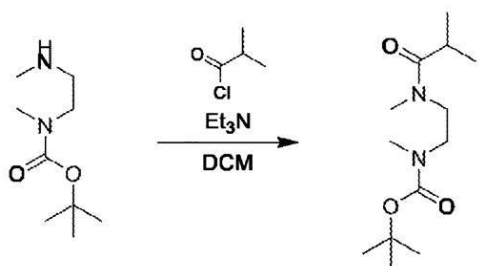
【0740】

中間体9.1の調製

tert-ブチルメチル(2-(N-メチルイソブチルアミド)エチル)カルバメート

【0741】

【化162】



30

【0742】

DCM (3 mL) 中の tert-ブチルメチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート (300.0 mg、1.59 mmol) 及び Et_3N (322.5 mg、3.19 mmol) の混合物を脱気し、窒素 (3 $\times$) でパージし、次いで2-メチルプロパノイルクロリド (186.8 mg、1.75 mmol) を0 $^\circ\text{C}$ で滴下添加した。混合物を窒素雰囲気下20 $^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、それを飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) に注ぎ、DCMで抽出した (10 mL、3 $\times$)。合わせた有機層をブライン (25 mL、2 $\times$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物 tert-ブチルメチル(2-(N-メチルイソブチルアミド)エチル)カルバメート (300.0 mg、1.16 mmol) を黄色油状物として得た。

40

【0743】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.36-3.45 (m, 2H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.99 (br s, 1H), 2.74-2.83 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 0.93-1.00 (m, 6H)。

【0744】

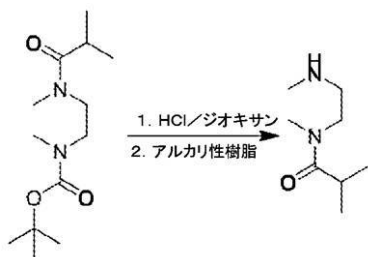
50

中間体 9. 2 の調製

N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)イソブチルアミド

【0745】

【化163】



10

【0746】

DCM (3 mL) 中のtert-ブチルメチル(2-(N-メチルイソブチルアミド)エチル)カルバメート(300.0 mg、1.16 mmol)の溶液に、ジオキサン中HClの溶液(4 M、3 mL)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をMeOH(2 mL)に溶解し、アルカリ性樹脂(2 g)を加えた。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、生成物N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)イソブチルアミド(116 mg、0.73 mmol)を無色油状物として得た。

20

【0747】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H) 3.15 (s, 3H) 3.11 (t, $J=6.0$ Hz, 2H) 2.79–2.87 (m, 1H) 2.69 (s, 3H) 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

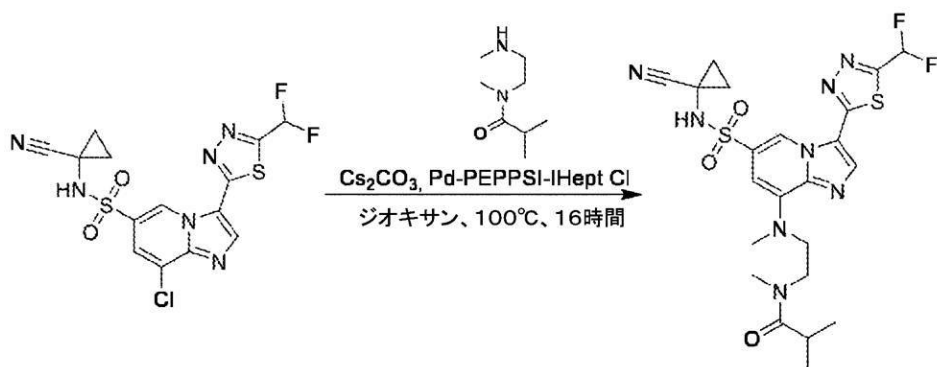
【0748】

実施例 9 の調製

N-(2-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(メチル)アミノ)エチル)-N-メチルイソブチルアミド

【0749】

【化164】



40

【0750】

ジオキサン(0.5 mL)中の8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド(10.0 mg、23.21 μmol)、N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)イソブチルアミド(4.4 mg、27.85 μmol)、Pd-PEPPSI-IHeptCl(2.3 mg、2.32 μmol)及び Cs_2CO_3 (22.7 mg、69.63 μmol)の混合物を脱気し、窒素(3 x)でパージし、窒素雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して

50

残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：38%～68%、7分）により精製して、生成物N-（2-（（6-（N-（1-シアノシクロプロピル）スルファモイル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）（メチル）アミノ）エチル）-N-メチルイソブチルアミド（1.4 mg、2.53 μmol）を黄色固体として得た。

【0751】

RT 0.898分（方法1）；m/z 553.0 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J=53.2 Hz, 1H), 3.68-3.78 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 6H)。

10

【0752】

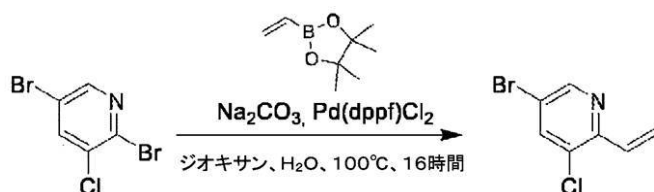
中間体10.1の調製

5-クロロ-6-ビニルピリジン-3-アミン

【0753】

【化165】

20



【0754】

ジオキサラン（15 mL）及び水（1 mL）中の2,5-ジブロモ-3-クロロピリジン（1.60 g、5.90 mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.36 g、8.85 mmol）及びNa₂CO₃（1.25 g、11.79 mmol）の混合物に、窒素雰囲気下でPd(dppf)Cl₂（431.5 mg、589.67 μmol）を加えた。混合物を100°Cで16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；20 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、溶離液0～20% DCM/PE 勾配@35 mL/分）によって精製して、生成物5-ブロモ-3-クロロ-2-ビニルピリジン（1.80 g、8.24 mmol；並行して行われた3つの反応から得られた）を黄色油状物として得た。

30

【0755】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H)。

40

【0756】

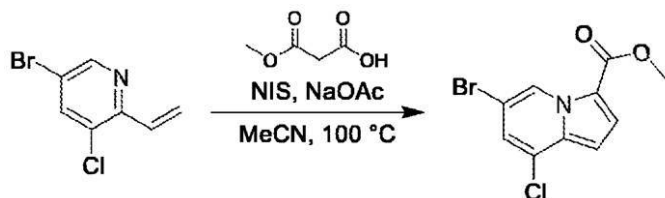
中間体10.2の調製

メチル6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-カルボキシレート

【0757】

50

【化 1 6 6】



【0 7 5 8】

MeCN (40 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロ-2-ビニルピリジン (2.20 g、10.07 mmol) 及び 3-メトキシ-3-オキソプロパン酸 (2.38 g、20.14 mmol) の溶液に、NIS (7.93 g、35.24 mmol) 及び NaOAc (2.48 g、30.21 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液 0~10% EtOAc / PE 勾配 @ 35 mL / 分) によって精製して、生成物メチル 6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-カルボキシレート (1.76 g、6.10 mmol) を黄色油状物として得た。

10

【0 7 5 9】

RT 1.053 分 (方法 1) ; m/z 289.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 7.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

20

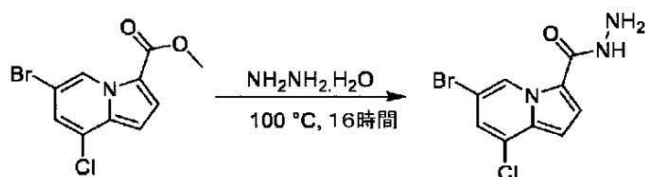
【0 7 6 0】

中間体 10.3 の調製

6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-カルボヒドラジド

【0 7 6 1】

【化 1 6 7】



30

【0 7 6 2】

EtOH (20 mL) 中のメチル 6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-カルボキシレート (1.76 g、6.10 mmol) の溶液に、N₂H₄·H₂O (3.74 g、73.20 mmol、純度 98%) を加えた。混合物を 100 °C に加熱し、2 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、濾過した。ケーキを真空中で乾燥させて、生成物 6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-カルボヒドラジド (1.36 g、4.71 mmol) を白色固体として得た。

40

【0 7 6 3】

RT 0.808 分 (方法 1) ; m/z 289.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69–9.78 (m, 2H), 7.90 (br, 2H), 7.60 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=4.4, 0.4$ Hz, 1H)。

【0 7 6 4】

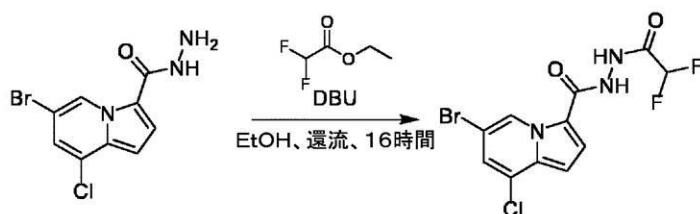
中間体 10.4 の調製

6-ブロモ-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド

【0 7 6 5】

50

【化 1 6 8】



【0 7 6 6】

EtOH (15 mL) 中の 6-ブromo-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド (1.36 g、4.71 mmol) 及び DBU (1.43 g、9.42 mmol) の溶液に、2,2-ジフルオロアセテート (5.84 g、47.10 mmol) を加えた。混合物を 105℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液 0~50% EtOAc / PE 勾配 @ 36 mL / 分) によって精製して、生成物 6-ブromo-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド (386 mg、1.05 mmol) を黄色固体として得た。

【0 7 6 7】

RT 0.885 分 (方法 1) ; m/z 368.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 53.2 Hz, 1H)。

【0 7 6 8】

中間体 10.5 の調製

2-(6-ブromo-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0 7 6 9】

【化 1 6 9】



【0 7 7 0】

トルエン (5 mL) 中の 6-ブromo-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル) インドリジン-3-カルボヒドラジド (386.0 mg、1.05 mmol) の溶液に、ローソン試薬 (468.5 mg、1.16 mmol) を加えた。混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 4 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液 0~100% EtOAc / PE 勾配 @ 10 mL / 分) によって精製して、生成物 2-(6-ブromo-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (210.0 mg、0.58 mmol) を黄色固体として得た。

【0 7 7 1】

RT 1.086 分 (方法 1) ; m/z 365.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR

R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.51–7.82 (m, 3H), 6.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。

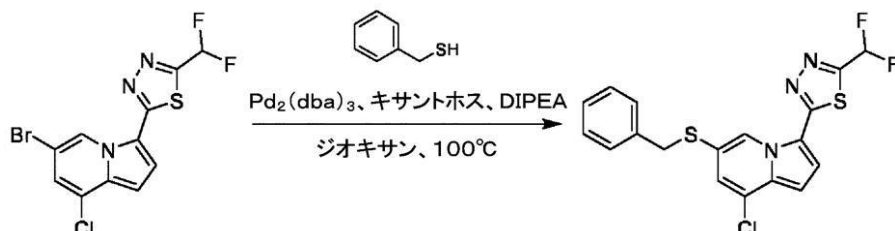
【0772】

中間体10.6の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0773】

【化170】



10

【0774】

窒素で脱気したジオキサン (3 mL) 中の 2-(6-ブロモ-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (210.0 mg、575.98 μ mol)、フェニルメタンチオール (71.5 mg、575.98 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (52.7 mg、57.60 μ mol)、DIPEA (148.9 mg、1.15 mmol) 及びキサントホス (66.7 mg、115.20 μ mol) の混合物を、窒素雰囲気下、90°Cで2時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 4 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、溶離液 0~50% EtOAc / PE 勾配 @ 10 mL / 分) によって精製して、生成物 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (200.0 mg、490.33 μ mol) を黄色固体として得た。

20

【0775】

RT 1.156 分 (方法1) ; m/z 408.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15–7.84 (m, 9H), 6.87 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H)。

30

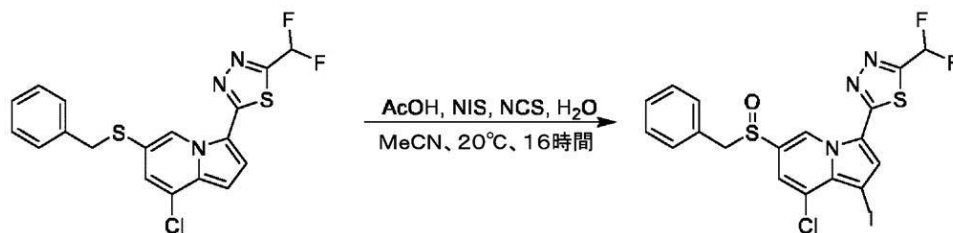
【0776】

中間体10.7の調製

2-(6-(ベンジルスルフィニル)-8-クロロ-1-インドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【0777】

【化171】



40

【0778】

MeCN (0.5 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (150.0 mg、367.75 μ mol) の混合物に、NIS (182.0 mg、809.05 μ mol)、AcOH (22.1 mg、367.75 μ mol) 及び H_2O (6.6 mg、367.75 μ mol) を加えた。混合物を20°Cで2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し

50

て残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150 * 50 mm * 10 μm；移動相：A：NH₄HCO₃の1mM水溶液、B：MeCN；B%：49%～79%、11分）により精製して、生成物2-（6-（ベンジルスルフィニル）-8-クロロ-1-インドリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（100.0mg、181.89 μmol）を黄色固体として得た。

【0779】

RT 1.054分（方法1）；m/z 550.0（M+H）⁺（ESI⁺）。

【0780】

中間体10.8の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド

10

【0781】

【化172】



20

【0782】

MeCN（2mL）中の2-（6-（ベンジルスルフィニル）-8-クロロ-1-インドリジン-3-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（20.0mg、36.38 μmol）の混合物に、H₂O（0.7mg、36.38 μmol）及びAcOH（4.4mg、72.76 μmol）を0℃で加えた。混合物を0℃で10分間攪拌した。1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（14.3mg、72.76 μmol）を加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物をTHF（3mL）で希釈し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、粗8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド（20.0mg、19.60 μmol）を淡褐色油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

30

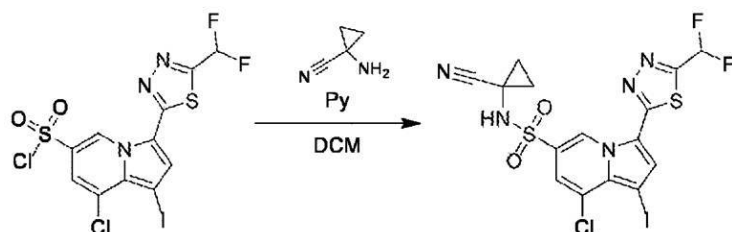
【0783】

中間体10.9の調製

8-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードインドリジン-6-スルホンアミド

【0784】

【化173】



40

【0785】

0℃のピリジン（1mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド（20.0mg、39.80 μmol）の混合物に、THF（1mL）中の1-アミノシ

50

クロロプロパン-1-カルボニトリル (16.1 mg、196.05 μmol 、HCl 塩) を1分間かけて加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得た。残留物をDCM (20 mL) に溶解し、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中0.225%ギ酸、B: MeCN; B%: 45%~75%、10分) により精製して、生成物8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホンアミド (15.0 mg、24.13 μmol 、純度89.4%) を黄色固体として得た。

10

【0786】

RT 0.890分 (方法1); m/z 555.7 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)。

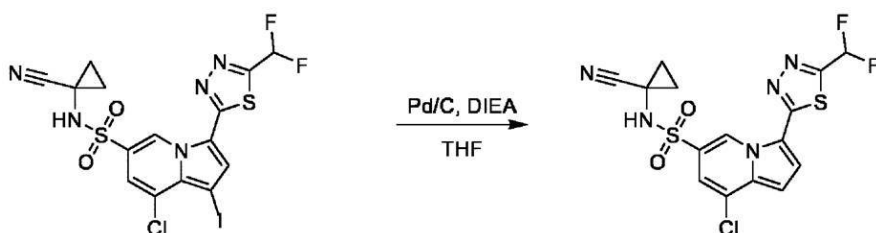
【0787】

実施例10の調製

8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) インドリジン-6-スルホンアミド

【0788】

【化174】



20

【0789】

THF (5 mL) 中の8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホンアミド (15.0 mg、26.99 μmol) の混合物に、DIEA (3.5 mg、26.99 μmol) 及びPd/C (5.0 mg、26.99 μmol 、純度10%) を20℃で加えた。混合物を水素雰囲気 (15 Psi) 下、20℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中0.225%ギ酸、B: MeCN; B%: 40%~70%、7分) により精製して、生成物8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] インドリジン-6-スルホンアミド (1.9 mg、3.75 μmol 、FA 塩) を黄色固体として得た。

30

【0790】

RT 0.899分 (方法1); m/z 430.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.91 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J=53.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.11-1.15 (m, 2H)。

40

【0791】

中間体11.1の調製

エチル6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキシレート

【0792】

50

【化 1 7 5】



【0 7 9 3】

ジオキサン（15 mL）中のエチル 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート（1.50 g、4.94 mmol、中間体 1.2）、フェニルメタンチオール（0.61 g、4.94 mmol、579.03 μ L）、DIPEA（1.28 g、9.88 mmol、1.72 mL）及びキサントホス（0.57 g、988.34 μ mol）の混合物に、Pd₂(dba)₃（0.45 g、494.17 μ mol）を加えた。混合物を窒素雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O（100 mL）でクエンチし、EtOAc（100 mL；2x）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；40 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、溶離液 60～100% EtOAc / PE 勾配 @ 100 mL / 分）によって精製して粗生成物を得、これを更に逆相フラッシュ（10 mL の MeOH に溶解した約 10 g の試料の試料溶解のための溶媒、（カラム：I. D. 95 mm * H 365 mm Welch Ultimate XB_C18 20-40 μ m；120 Å；移動相：A：水中 0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：5～90% 40 分；90% 10 分；200 mL / 分）によって精製した。混合物を減圧下で濃縮して大部分の MeCN を除去し、次いで、得られた混合物を NaHCO₃ で pH = 8 に中和し、EtOAc（100 mL；2x）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL；2x）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物エチル 6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート（1.5 g、4.32 mmol）を褐色固体として得た。（この反応を並行して2つのバッチとして行い、一緒に精製した）

【0 7 9 4】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

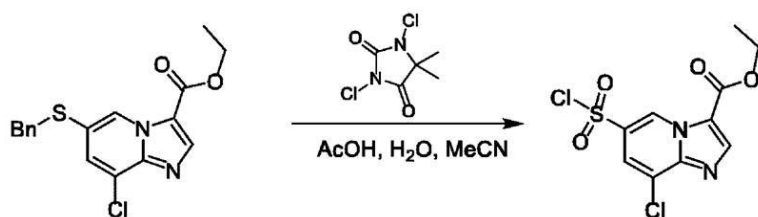
【0 7 9 5】

中間体 1.1.2 の調製

エチル 8-クロロ-6-(クロロスルホニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート

【0 7 9 6】

【化 1 7 6】



【0 7 9 7】

10

20

30

40

50

MeCN (2 mL) 中のエチル 6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (200.0 mg、576.65 μ mol)、AcOH (58.9 mg、980.31 μ mol、56.1 μ L) 及び H₂O (10.4 mg、576.65 μ mol、10.4 μ L) の混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (227.2 mg、1.15 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を THF (15 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物エチル 8-クロロ-6-クロロスルホニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (150.0 mg、464.18 μ mol) を黄色油状物として得て、この粗生成物を精製せずに次の工程に直接使用した。

10

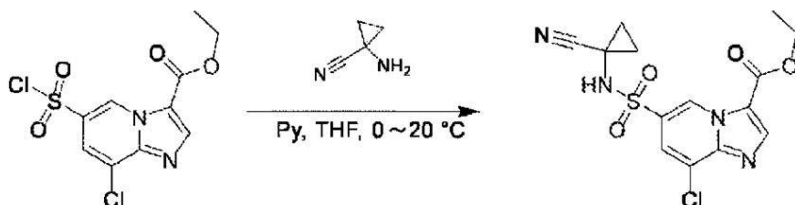
【0798】

実施例 11 の調製

エチル 8-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート

【0799】

【化177】



20

【0800】

ピリジン (392.0 mg、4.96 mmol、0.4 mL) 中の 1-アミノシクロプロパンカルボニトリル (55.0 mg、464.18 μ mol、HCl 塩) に、THF (1 mL) 中のエチル 8-クロロ-6-クロロスルホニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (150.0 mg、464.18 μ mol) の溶液を 0℃ で滴下添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した後、それを H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL; 3x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; 30% ~ 60%, 10 分) により精製して、生成物エチル 8-クロロ-6-[(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (4.1 mg、9.76 μ mol、純度 99%、FA 塩) を明黄色固体として得た。

30

【0801】

RT 0.643 分 (方法 1); m/z 368.8 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.64 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 5H), 1.28-1.18 (m, 2H)。

40

【0802】

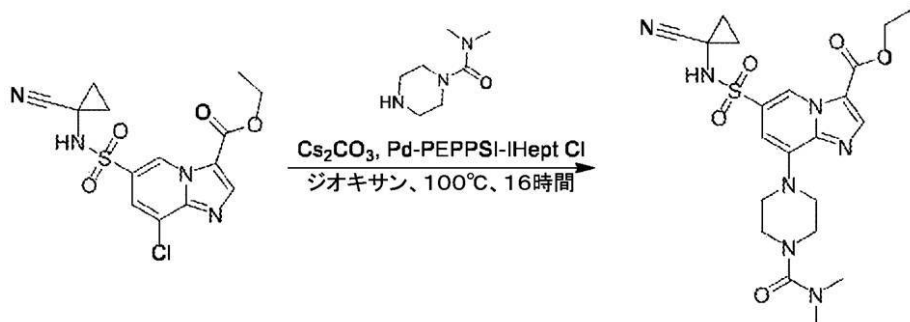
実施例 12 の調製

エチル 6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート

【0803】

50

【化 178】



10

【0804】

ジオキサン (0.5 mL) 中のエチル 8-クロロ-6-[(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (10.0 mg、24.11 μmol 、FA 塩) 及び Cs_2CO_3 (23.6 mg、72.32 μmol) の混合物に、Pd-PEPPSI-IHeptCl (2.4 mg、2.41 μmol) をグローブボックス内で加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cで3時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% 乙酸、B: MeCN; B%: 28%~58%、10分) により精製して、生成物エチル 6-[(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル]-8-[4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (1.6 mg、2.83 μmol 、FA 塩) を灰白色固体として得た。

20

【0805】

RT 0.687分 (方法1); m/z 490.1 ($M+H$)⁺ (ES^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.97 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.47-4.32 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.35 (brd, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H)。

30

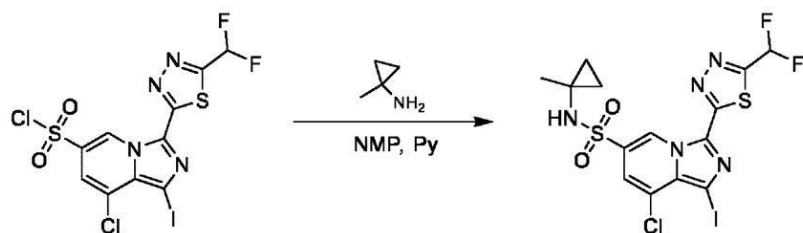
【0806】

中間体 13.1 の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0807】

【化 179】



40

【0808】

0°Cのピリジン (1 mL) 及びNMP (N-メチル-2-ピロリドン) (1 mL) 中の1-メチルシクロプロパン-1-アミン (37.80 mg、531.49 μmol) の混合物に、MeCN (2 mL) 中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド (90 mg、176.09 μmol) を加えた。反応物を0°Cで50

50

分間撹拌した。反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、EtOAc（10 mL；2 x）で抽出した。有機相を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残留物を得、これを分取TLC（PE：EtOAc＝3：1）により精製して、生成物8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨード-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（25 mg、45.81 μmol、収率26.01%）を明黄色固体として得た。

【0809】

ジクロロ化合物1，8-ジクロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドもこのプロセスにおいて形成されたことを排除することができないことに留意されたい。

10

【0810】

RT 0.510分（方法3）；m/z 545.8（M+H）⁺（ESI⁺）

【0811】

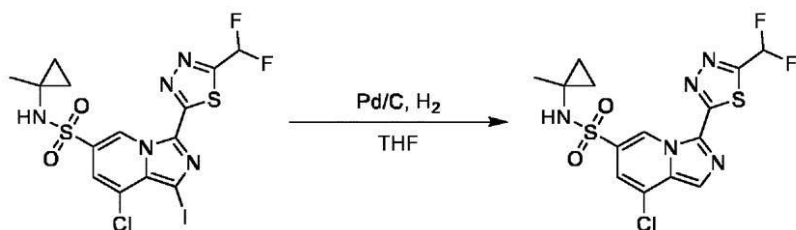
中間体13.2の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0812】

20

【化180】



【0813】

テトラヒドロフラン（3 mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨード-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（25 mg、45.81 μmol）の溶液に、Pd/C（5 mg、純度10%）を加えた。反応物をH₂（15 Psi）で3回脱気し、次いで、反応物を20℃で3時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、生成物8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（20 mg、30.96 μmol、収率67.59%、純度65%）を褐色固体として得た。

30

【0814】

ジクロロ化合物1，8-ジクロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドもこのプロセスにおいて形成されたことを排除することができないことに留意されたい（中間体実施例18c及び18dを参照）。

40

【0815】

RT 0.468分（方法3）；m/z 420.0（M+H）⁺（ESI⁺）

【0816】

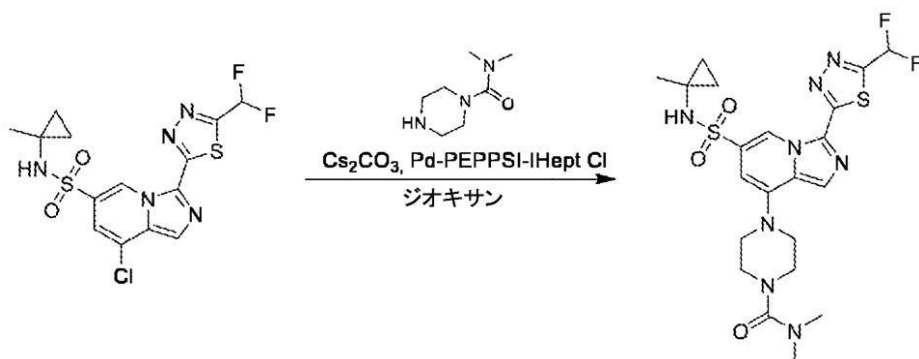
実施例13の調製

4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

50

【0817】

【化181】



10

【0818】

窒素下で脱気した1,4-ジオキサン(1mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(15mg、35.73 μ mol)及びN,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(11.23mg、71.45 μ mol)の溶液に、Pd-PEPPSI-IHept Cl(3.48mg、3.57 μ mol)及びCs₂CO₃(23.28mg、71.45 μ mol)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取TLC(EtOAc:PE=2:1)により精製して5mgの粗生成物を得、これを更に分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μ m;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:37%~67%、10分)によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(1.03mg、1.85 μ mol、収率5.19%)を明黄色固体として得た。

20

【0819】

RT0.435分(方法3);m/z541.2(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(クロロホルム-d, 400MHz,)9.88(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 6.66(d, J=1.1Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 3.53-3.50(m, 4H), 3.36-3.34(m, 4H), 2.91(s, 6H), 1.39(s, 3H), 0.95-0.92(m, 2H), 0.62-0.60(m, 2H)。

30

【0820】

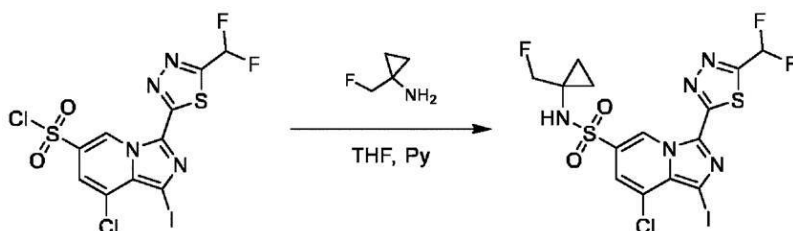
中間体14.1の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0821】

【化182】



【0822】

50

0℃のピリジン（1 mL）及びTHF（1 mL）中の1-（フルオロメチル）シクロプロパン-1-アミン（18.43 mg、146.74 μmol、HCl塩）に、MeCN（2 mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-ヨードイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-6-スルホニルクロリド（50 mg、97.83 μmol）を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水（10 mL）でクエンチし、EtOAc（20 mL；2 x）で抽出した。有機相を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残留物を得、これを分取TLC（PE：EtOAc=3：1）により精製して、生成物8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-1-ヨードイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-6-スルホンアミド（39 mg、52.58 μmol、収率53.74%、純度76%）を淡黄色固体として得た。

10

【0823】

RT 0.487分（方法3）；m/z 463.9（M+H）⁺（ESI⁺）

【0824】

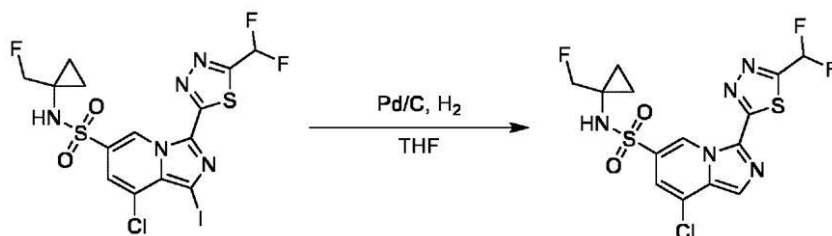
中間体14.2の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-6-スルホンアミド

【0825】

20

【化183】



【0826】

THF（5 mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-1-ヨードイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-6-スルホンアミド（35 mg、62.08 μmol）の溶液に、Pd/C（5 mg、純度10%）を加えた。反応物をH₂（15 Psi）で3回脱気し、次いで、反応物を20℃で3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、粗生成物を得て、これを分取TLC（PE：EtOAc=1：1）により精製して、生成物8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-6-スルホンアミド（10 mg、12.49 μmol、収率20.12%、純度54.7%）を褐色固体として得た。

30

【0827】

40

RT 0.441分（方法3）；m/z 437.9（M+H）⁺（ESI⁺）

【0828】

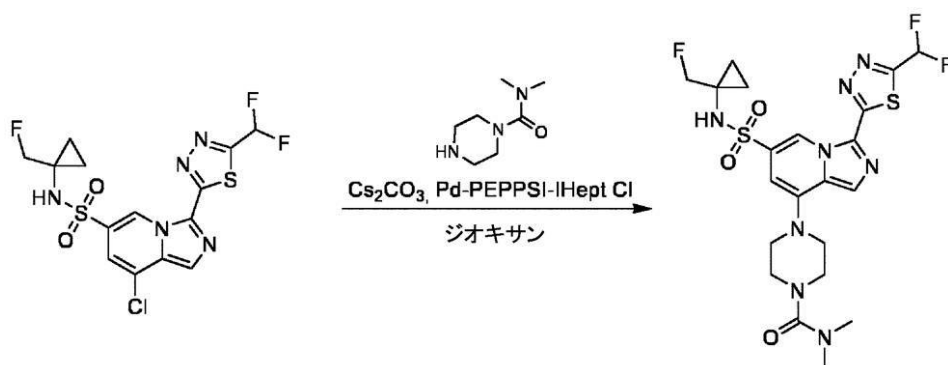
実施例14の調製

4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0829】

50

【化 1 8 4】



10

【0 8 3 0】

窒素下で脱気した 1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10 mg、22.84 μmol) 及び N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (7.18 mg、45.68 μmol) の混合物に、Pd-PEPPSI-IHept Cl (2.22 mg、2.28 μmol) 及び Cs_2CO_3 (14.88 mg、45.68 μmol) を加え、混合物を 100℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 36%~66%、10 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.88 mg、5.16 μmol 、収率 22.57%) を明黄色固体として得た。

20

【0 8 3 1】

RT 0.417 分 (方法 3); m/z 559.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): 9.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.28 (d, J=48.4 Hz, 2H), 3.53-3.51 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.16-1.15 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H)。

30

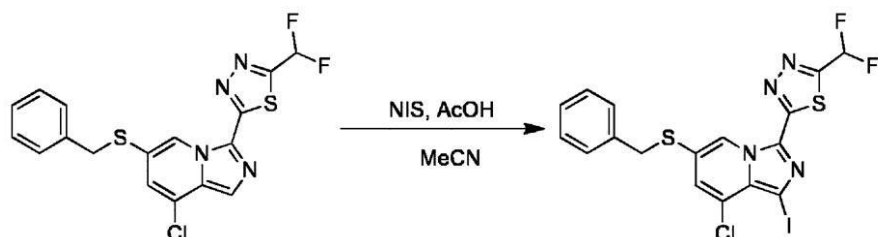
【0 8 3 2】

中間体 18.1 の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール

【0 8 3 3】

【化 1 8 5】



40

【0 8 3 4】

MeCN (10 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール

50

(900 mg、2.20 mmol)の混合物に、NIS (1.39 g、6.16 mmol) 及び AcOH (396.54 mg、6.60 mmol、377.66 μ L)を加えた。反応混合物を25℃に加温し、16時間攪拌し、濾過した。ケーキをMeCN (5 mL)で洗浄した。次いで、濾液を真空下で濃縮して、生成物2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (850 mg、1.59 mmol)を黄色固体として得た。

【0835】

RT 0.607分(方法3); m/z 534.8 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 9.33 (s, 1H), 7.67 (t, J = 50.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H)

10

【0836】

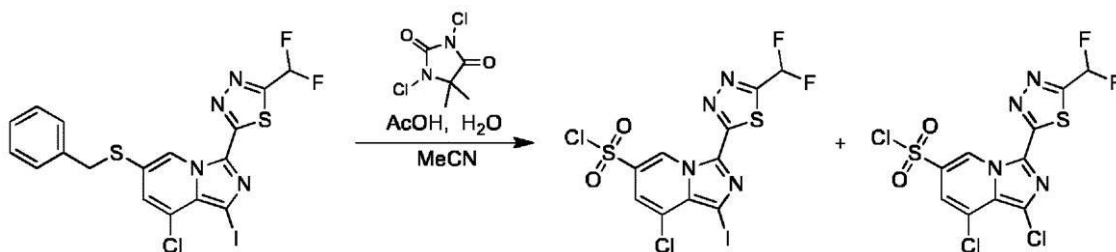
中間体18.2の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド及び1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

【0837】

20

【化186】



【0838】

30

0℃のMeCN (12 mL)中の2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (850.00 mg、1.59 mmol)の混合物に、AcOH (190.90 mg、3.18 mmol、181.81 μ L)、H₂O (57.27 mg、3.18 mmol、57.27 μ L)及び1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (626.31 mg, 3.18 mmol)を加えた。次いで、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を更に後処理することなく次の工程に直接使用した。

【0839】

RT 0.510分(方法3); m/z 510.8 (M+H)⁺ (ESI⁺);

40

【0840】

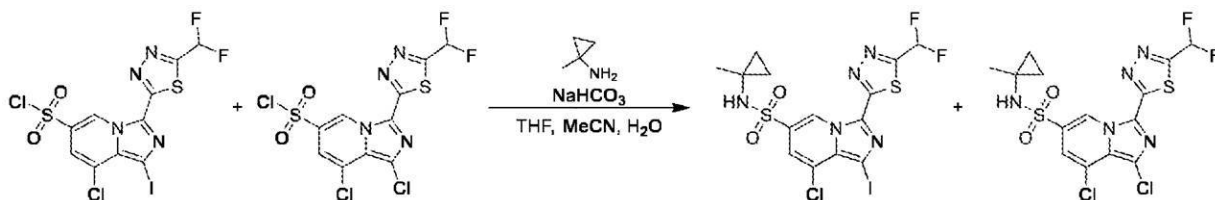
実施例18a及び18bの調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド及び1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0841】

50

【化 1 8 7】



【0 8 4 2】

THF (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の 1-メチルシクロプロパンアミン (354.84 mg、4.99 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (1.40 g、16.63 mmol) を加え、混合物を 0℃ に冷却した。次いで、先の工程からの MeCN (12 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド及び 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド (850 mg、粗製物) の混合物を滴下添加した。得られた反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (60 mL; 3 x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL; 3 x) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~50% EtOAc / 石油エーテル勾配 @ 30 mL / 分の溶離液) により精製して、8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド及び 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (生成物 430 mg、粗製物) の混合物としての生成物を黄色固体として得た。

10

20

【0 8 4 3】

RT 0.537 分 (方法 3); m/z 545.8 (M+H)⁺ (ESI⁺), m/z 453.9 (M+H)⁺ (ESI⁺);

30

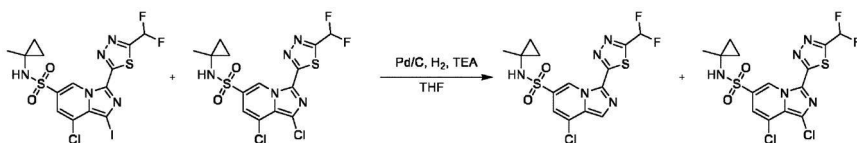
【0 8 4 4】

実施例 18 c 及び 18 d の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド及び 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

【0 8 4 5】

【化 1 8 8】



40

【0 8 4 6】

THF (5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド及び 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (430 mg、粗製物) の

50

混合物に、TEA (239.18 mg、2.36 mmol、329.00 μ L) 及び Pd/C (787.90 μ mol、純度10%) を加えた。反応混合物を H₂ (バルーン、15 Psi) で3回脱気し、次いで、H₂ (バルーン、15 Psi) 雰囲気下、25℃で3時間攪拌し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 55%~70%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (80 mg、175.30 μ mol、純度92%) を黄色固体として、及び生成物 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (120 mg) を黄色固体として得た。

10

【0847】

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0848】

RT 0.476 分 (方法3); m/z 420.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H)

20

【0849】

1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0850】

RT 0.509 分 (方法1); m/z 454.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.68-0.60 (m, 2H)

30

【0851】

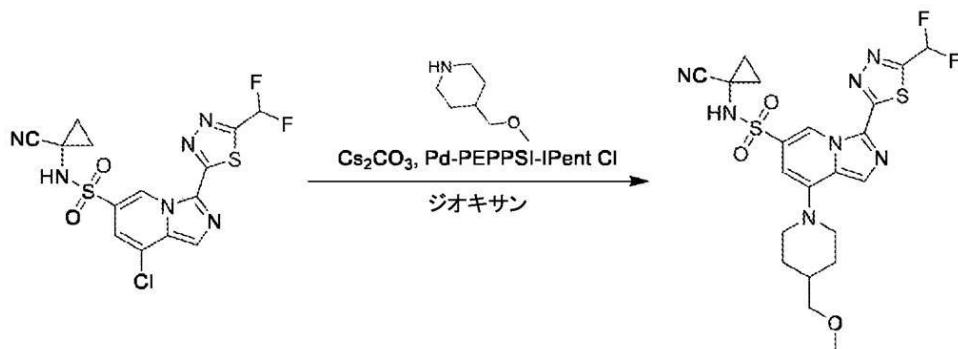
実施例15の調製

N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)ピペリジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0852】

【化189】

40



【0853】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5

50

ー（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）イミダゾ〔１，５－
 a〕ピリジン－６－スルホンアミド（３０ｍｇ、６９．６３μｍｏｌ）及び４－（メトキ
 シメチル）ピペリジン（１７．９９ｍｇ、１３９．２６μｍｏｌ）の溶液に、 Cs_2CO_3 （６８．０６
 ｍｇ、２０８．８９μｍｏｌ）及び $\text{Pd-PEPPSI-IPent Cl}$ （６．７７ｍｇ、６．９６μｍｏｌ）を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を１００℃
 で１２時間攪拌し、次いで、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取
 TLC（ EtOAc ：石油エーテル＝１：１）によって精製して、純粋でない生成物（２２
 ｍｇ）を得、これを更に分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 U
 ltra 150*50mm*3μm；移動相：A：水中０．２２５％ギ酸、B： MeCN ；B%：４３％～７３％、１０分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 $\text{N-（１-シアノシクロプロピル）-３-（５-（ジフルオロメチル）-１，３，４-チアジアゾール-２-イル）-８-（４-（メトキシメチル）ピペリジン-１-イル）イミダゾ〔１，５-a〕ピリジン-６-スルホンアミド}$ （９．０２ｍｇ、１７．０６μｍｏｌ、収率２
 ４．４９％、純度９９％）を淡黄色固体として得た。

10

【０８５４】

RT ０．４５８分（方法３）； m/z ５２４．０（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）（ ESI^+ ）； $^1\text{H NMR}$ （ CD_3OD ，４００MHz）：９．８７（s，１H），７．８４（s，１H），
 ．３３（t， $J=53.6\text{ Hz}$ ，１H），６．７４（d， $J=1.2\text{ Hz}$ ，１H），３．
 ８７（d， $J=12.4\text{ Hz}$ ，２H），３．３７（s，３H），３．３６（s，２H），
 ３．０２－２．９３（m，２H），１．９９－１．９１（m，２H），１．９１－１．８
 １（m，１H），１．６４－１．５５（m，２H），１．５５－１．４９（m，２H），
 １．４９－１．４２（m，２H）。

20

【０８５５】

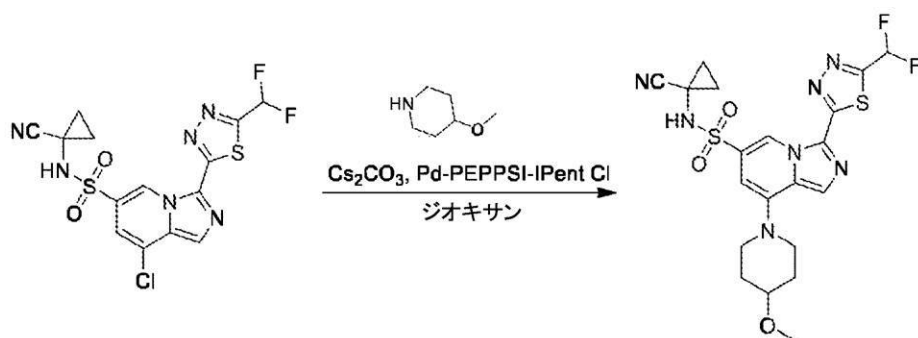
実施例１６の調製

$\text{N-（１-シアノシクロプロピル）-３-（５-（ジフルオロメチル）-１，３，４-チアジアゾール-２-イル）-８-（４-メトキシピペリジン-１-イル）イミダゾ〔１，５-a〕ピリジン-６-スルホンアミド}$

【０８５６】

【化１９０】

30



【０８５７】

ジオキサン（１ｍＬ）中の８－クロロ－ $\text{N-（１-シアノシクロプロピル）-３-（５-（ジフルオロメチル）-１，３，４-チアジアゾール-２-イル）イミダゾ〔１，５-a〕ピリジン-６-スルホンアミド}$ （３０ｍｇ、６９．６３μｍｏｌ）及び４－メトキシ
 ピペリジン（１６．０４ｍｇ、１３９．２６μｍｏｌ）の溶液に、 Cs_2CO_3 （６８．
 ０６ｍｇ、２０８．８９μｍｏｌ）及び $\text{Pd-PEPPSI-IPent Cl}$ （６．７
 ７ｍｇ、６．９６μｍｏｌ）を加えた。混合物を N_2 で３回脱気し、次いで１００℃で１
 ２時間攪拌し、２０℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを
 分取HPLC（カラム：Phenomenex luna C18 150*25mm*
 10μm；移動相：A：水中０．２２５％ギ酸、B： MeCN ；B%：３４％～６４％
 、１０．５分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 $\text{N-（１-シアノシクロプロピル）-３-（５-（ジフルオロメチル）-１，３，４-チアジアゾール-２-イル）-８-（４-（メトキシメチル）ピペリジン-１-イル）イミダゾ〔１，５-a〕ピリジン-６-スルホンアミド}$ （９．０２ｍｇ、１７．０６μｍｏｌ、収率２
 ４．４９％、純度９９％）を淡黄色固体として得た。

40

50

ル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジャゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - メトキシ - 1 - ピペリジル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (11 mg、21.59 μmol 、収率 31.00%、純度 100%) を黄色固体として得た。

【0858】

RT 0.434 分 (方法 3) ; m/z 510.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.08 (t, $J=54.0\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.92 - 5.61 (br, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 2H)。

10

【0859】

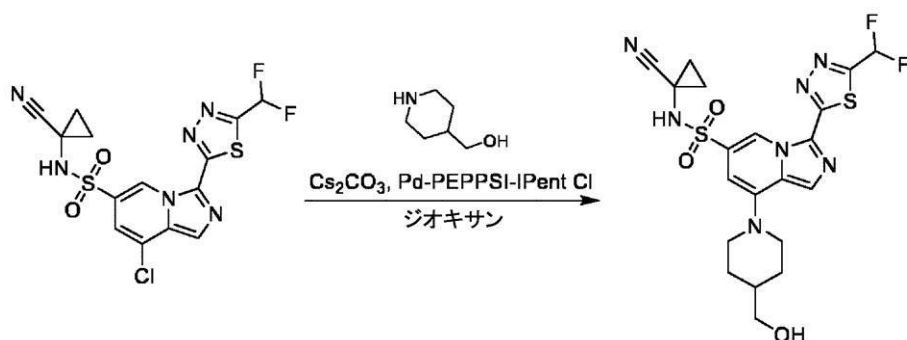
実施例 17 の調製

N - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジャゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【0860】

【化 191】

20



【0861】

30

ジオキサン (1 mL) 中の 8 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジャゾール - 2 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (30.00 mg、69.63 μmol) 及び 4 - ピペリジルメタノール (16.04 mg、139.26 μmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (68.06 mg、208.89 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (6.77 mg、6.96 μmol) を加えた。混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで 80 °C で 12 時間攪拌し、20 °C に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (石油エーテル : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、純粋でない生成物を得て、それを次いで更に分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相 : A : 水中 0.225% ギ酸、B : MeCN ; B% : 33% ~ 63%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 N - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジャゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (5.8 mg、10.81 μmol 、収率 15.53%、純度 95.00%) を黄色固体として得た。

40

【0862】

RT 0.404 分 (方法 3) ; m/z 510.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.09 (t, $J=54.0\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.89 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 2H), 3.65 (d, $J=6$

50

. 2 H z , 2 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 2 (t d , J = 1 2 . 0 , 2 . 4 H z , 2 H) , 1 . 9 7 (d d , J = 1 2 . 8 , 2 . 4 H z , 2 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 7 5 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 5 6 - 1 . 5 2 (m , 2 H) 。

【 0 8 6 3 】

実施例 18 の調製

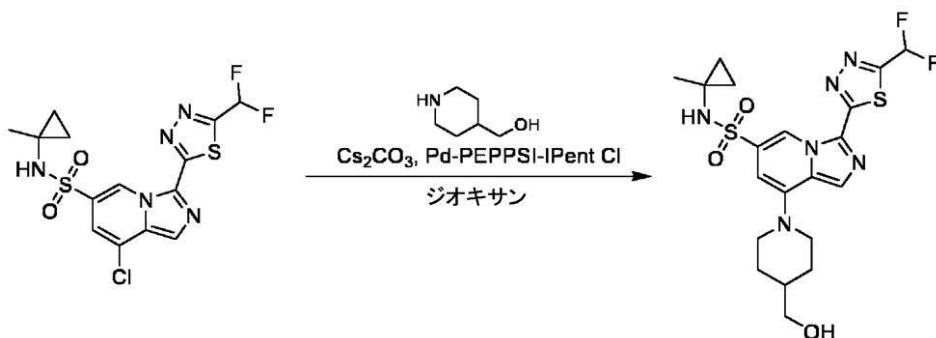
3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【 0 8 6 4 】

【 化 1 9 2 】

10

20



【 0 8 6 5 】

ジオキサン (1 m L) 中の 8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (1 0 m g 、 2 3 . 8 2 μ m o l) 及び 4 - ピペリジルメタノール (4 . 1 2 m g , 3 5 . 7 3 μ m o l) の溶液に、Cs₂CO₃ (2 3 . 2 m g 、 7 1 . 4 6 μ m o l) 及び Pd - P E P P S I - I P e n t C l (2 . 3 2 m g 、 2 . 3 8 μ m o l) を加えた。混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで、100℃で 3 0 分間攪拌し、20℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 H P L C (カラム : U n i s i l 3 - 1 0 0 C 1 8 U l t r a 1 5 0 * 5 0 m m * 3 μ m ; 移動相 : A : 水中 0 . 2 2 5 % ギ酸、B : M e C N ; B % : 3 5 % ~ 6 5 % 、 1 0 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (6 . 4 m g 、 1 1 . 9 4 μ m o l 、 収率 5 0 . 1 2 % 、 純度 9 3 %) を黄色固体として得た。

30

【 0 8 6 6 】

R T 0 . 4 5 0 分 (方法 3) ; m / z 4 9 9 . 0 (M + H) + (E S I +) ; ¹ H N M R (C D C I ₃ , 4 0 0 M H z) : 9 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 0 8 (t , J = 5 4 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (s , 1 H) , 5 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 8 2 (d , J = 1 2 . 4 H z , 2 H) , 3 . 6 4 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 8 1 - 1 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 3 9 (s , 3 H) , 0 . 9 5 (s , 2 H) , 0 . 6 4 - 0 . 5 5 (m , 2 H) 。

40

【 0 8 6 7 】

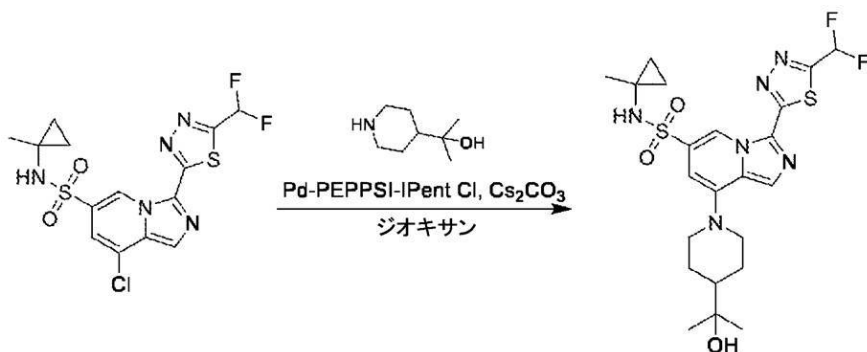
実施例 19 の調製

3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【 0 8 6 8 】

50

【化 193】



10

【0869】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10 mg、23.82 μmol) 及び 2-(4-ペリジル)プロパン-2-オール (5.12 mg、35.73 μmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (23.28 mg、71.45 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (2.32 mg、2.38 μmol) を加えた。混合物を N_2 で 3 回脱気し、次いで 100℃で 1 時間攪拌し、20℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; 45%~75%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-ペリジル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (1 mg、1.71 μmol 、収率 7.16%、純度 97.7%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【0870】

RT 0.474 分 (方法 3); m/z 527.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.56 (s, 1H), 8.49-8.39 (br, 1H), 8.38-8.33 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (t, $J=52.4$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.36-4.04 (m, 1H), 3.84 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.72 (s, 2H), 0.44 (s, 2H)

30

【0871】

実施例 20 の調製

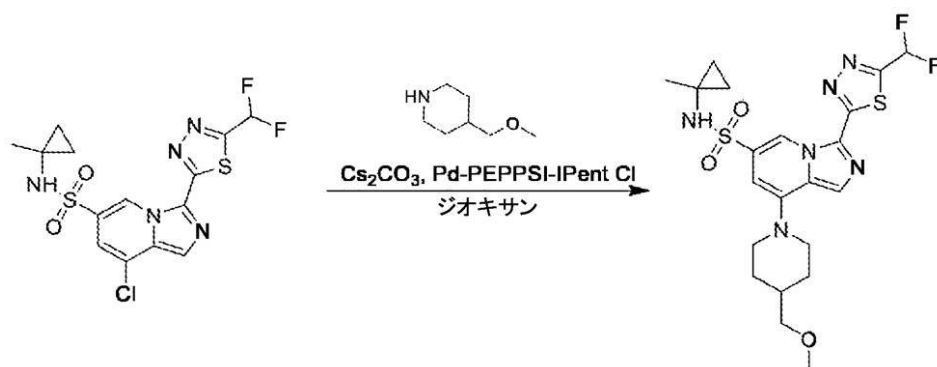
3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)ペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0872】

50

【化 194】



10

【0873】

ジオキサン（1 mL）中の 8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（10 mg、23.82 μmol ）及び 4-（メトキシメチル）ピペリジン（4.62 mg、35.73 μmol ）の溶液に Cs_2CO_3 （23.28 mg、71.45 μmol ）及び $\text{Pd-PEPPSI-IPent Cl}$ （2.32 mg、2.38 μmol ）を加えた。混合物を N_2 で 3 回脱気し、次いで 100℃ で 30 分間攪拌し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ；移動相：A：水中 0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：35%～65%、10 分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-（メトキシメチル）-1-ピペリジル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（4.73 mg、9.02 μmol 、収率 37.85%、純度 97.7%）を黄色固体として得た。

20

【0874】

RT 0.499 分（方法 3）； m/z 513.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz)：9.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, $J=54.0\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.84–3.74 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.98–2.86 (m, 2H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.59–1.58 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.97–0.91 (m, 2H), 0.63–0.57 (m, 2H)。

30

【0875】

実施例 21 の調製

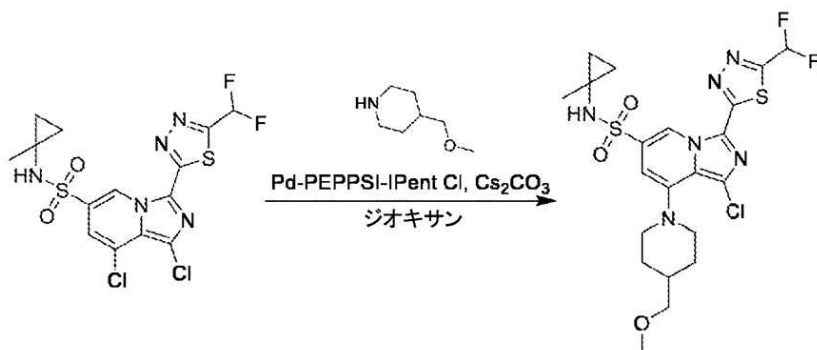
1-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-（メトキシメチル）ピペリジン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0876】

50

【化 195】



10

【0877】

ジオキサン (1 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、66.04 μmol) 及び 4-(メトキシメチル) ピペリジン (12.80 mg、99.05 μmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (64.55 mg、198.11 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (6.42 mg、6.60 μmol) を加えた。混合物を N_2 で 3 回脱気し、次いで 100℃で 30 分間攪拌し、20℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 0:1) によって精製して、不純生成物を得、これを更に分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 60%~90%、10 分) により精製し、凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)-1-ピペリジル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (5.6 mg、9.44 μmol 、収率 14.30%、純度 100%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【0878】

RT 0.543 分 (方法 3); m/z 547.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.59 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.73 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.49-0.42 (m, 2H)。

30

【0879】

実施例 22 の調製

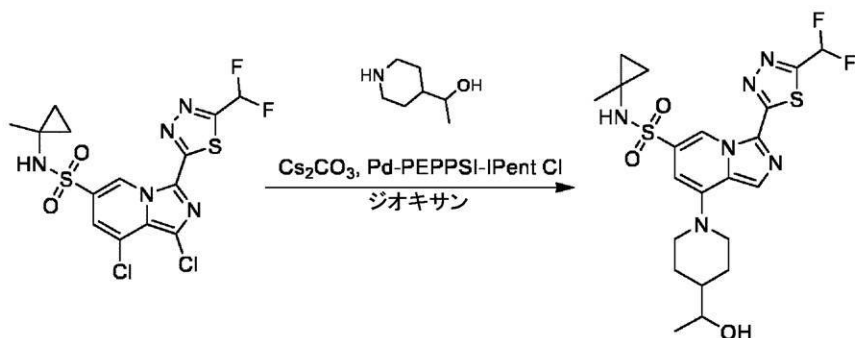
3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0880】

50

【化 1 9 6】



10

【0 8 8 1】

ジオキサン (1 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、44.02 μ mol) 及び 1-(4-ピペリジル)エタノール (22.75 mg、176.08 μ mol) 溶液に、Cs₂CO₃ (28.69 mg、88.04 μ mol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (4.28 mg、4.40 μ mol) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を 100℃で 16 時間攪拌し、次いで 20℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (EtOAc : 石油エーテル = 3 : 1) によって精製して、純粋でない生成物を得、これを更に分取 HPLC (カラム : Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : A : 水中 0.225% ギ酸、B : MeCN ; B% : 43% ~ 73%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (1.4 mg、2.59 μ mol、収率 5.89%、純度 95.82%) を黄色固体として得た。

20

【0 8 8 2】

RT 0.472 分 (方法 3) ; m/z 513.0 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 9.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.33 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.53-0.48 (m, 2H)。

30

【0 8 8 3】

実施例 23 の調製

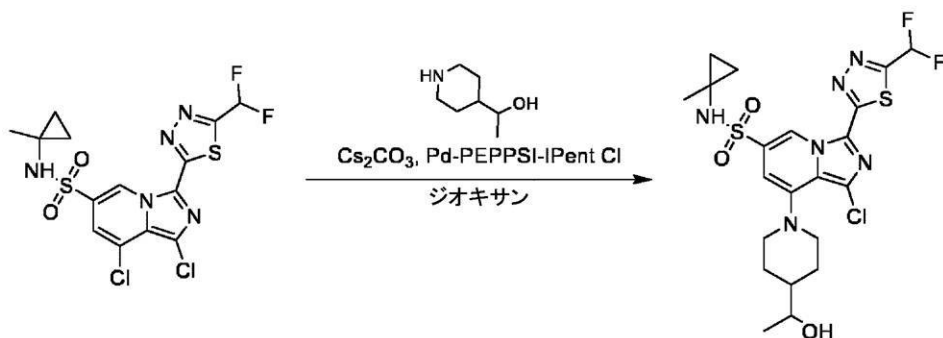
クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0 8 8 4】

50

【化 197】



10

【0885】

ジオキサン (1 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (35 mg、77.04 μmol) 及び 1-(4-ピペリジル)エタノール (19.91 mg、154.08 μmol) の溶液に、Pd-PEPPSI-IPent Cl (7.49 mg、7.70 μmol) 及び Cs_2CO_3 (75.30 mg、231.12 μmol) を窒素雰囲気下に加えた。混合物を 100℃で 20 分間攪拌し、次いで 20℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 50% ~ 80%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (2.9 mg、5.14 μmol 、収率 6.67%、純度 97.16%) を黄色固体として得た。

20

【0886】

RT 0.493 分 (方法 3); m/z 547.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.68 (t, $J=52.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.45 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.69 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.76-0.70 (m, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H)。

30

【0887】

実施例 24 の調製

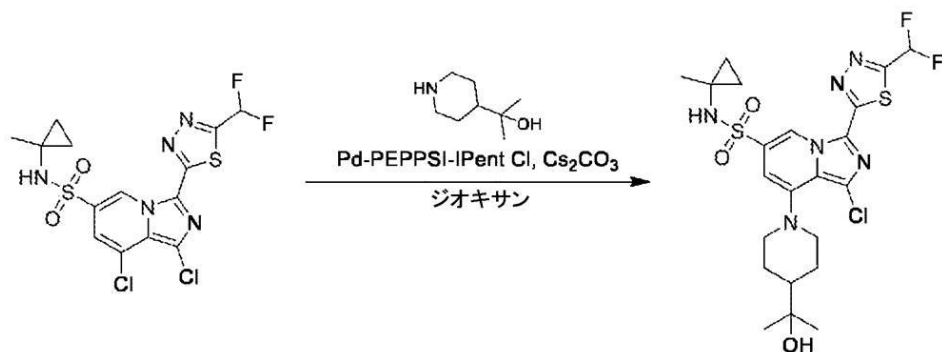
1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0888】

50

【化 1 9 8】



10

【0 8 8 9】

ジオキサン (1 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、44.02 μ mol) 及び 2-(4-ペリジル)プロパン-2-オール (9.46 mg、66.04 μ mol) に、Cs₂CO₃ (43.03 mg、132.07 μ mol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (4.28 mg、4.40 μ mol) を加えた。混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで 100℃ で 30 分間攪拌し、20℃ に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 0) によって精製して、不純生成物を得て、これを更に分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : A : 水中 0.225 % ギ酸、B : MeCN ; B % : 50 % ~ 80 %、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-ペリジル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (3.91 mg、6.18 μ mol、収率 14.03 %、純度 95.9 %、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【0 8 9 0】

RT 0.507 分 (方法 3) ; m/z 561.0 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.07 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.41-4.02 (m, 1H), 3.52 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 0.79-0.68 (m, 2H), 0.52-0.40 (m, 2H)

30

【0 8 9 1】

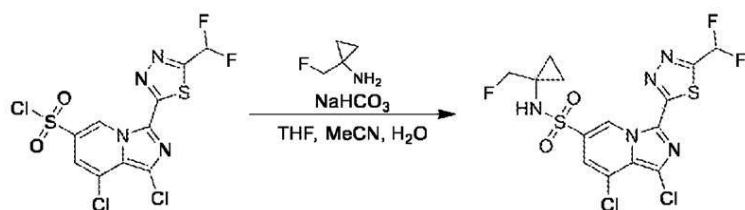
実施例 25 a の調製

1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【0 8 9 2】

【化 1 9 9】



50

【0893】

水 (3 mL) 及び THF (3 mL) 中の 1- (フルオロメチル) シクロプロパンアミン (179.54 mg、1.43 mmol、HCl 塩) の混合物に、0℃で NaHCO₃ (240.23 mg、2.86 mmol、111.22 μL) を加え、次いで、THF (3 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド (400 mg、953.19 μmol) を滴下添加した。得られた混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、H₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL; 2x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL; 2x) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~50% EtOAc / 石油エーテルの溶離液; 勾配 @ 30 mL / 分) により精製して、生成物 1, 8-ジクロロ-3- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] -N- [1- (フルオロメチル) シクロプロピル] イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (180 mg、343.01 μmol、収率 35.99%、純度 90%) を黄色固体として得た。

10

【0894】

RT 0.52 分 (方法 1); m/z 471.8 & 173.8 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.71 (t, J=53.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.25 (d, J=52.8 Hz, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

20

【0895】

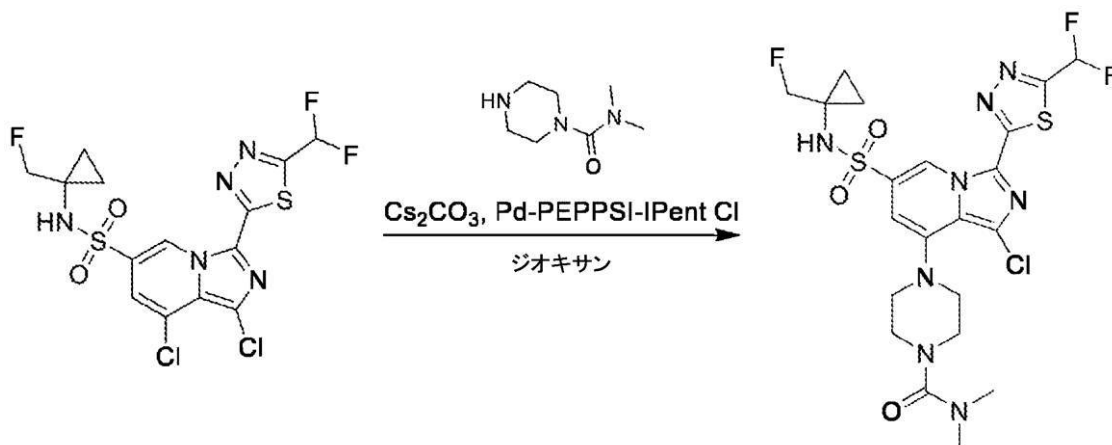
実施例 25 の調製

4- (1-クロロ-3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -6- (N- (1- (フルオロメチル) シクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0896】

【化 200】

30



40

【0897】

ジオキサン (2 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] -N- [1- (フルオロメチル) シクロプロピル] イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、105.87 μmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (68.99 mg、211.73 μmol)、N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (33.29 mg、211.73 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl (9.11 mg、10.59 μmol) を加えた

50

。反応混合物を N_2 で3回脱気し、 $100^\circ C$ で1時間攪拌し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 $150 \times 25 \text{ mm} \times 10 \mu\text{m}$ ；移動相：A：水中 $0.221\% NH_3 \cdot H_2O$ 、B：MeCN；B%：43%～73%、10分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-[1-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-6-[[1(フルオロメチル)シクロプロピル]スルファモイル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-N,N-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキサミド(12.4 mg、 $20.49 \mu\text{mol}$ 、収率19.36%、純度98%)を黄色固体として得た。

【0898】

RT 0.494分（方法2）； m/z 593.0 (M+H)⁺ (ESI⁺)； ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz)：9.90 (s, 1H), 7.07 (t, J=54.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27 (d, J=48.4 Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.15-1.14 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 2H)

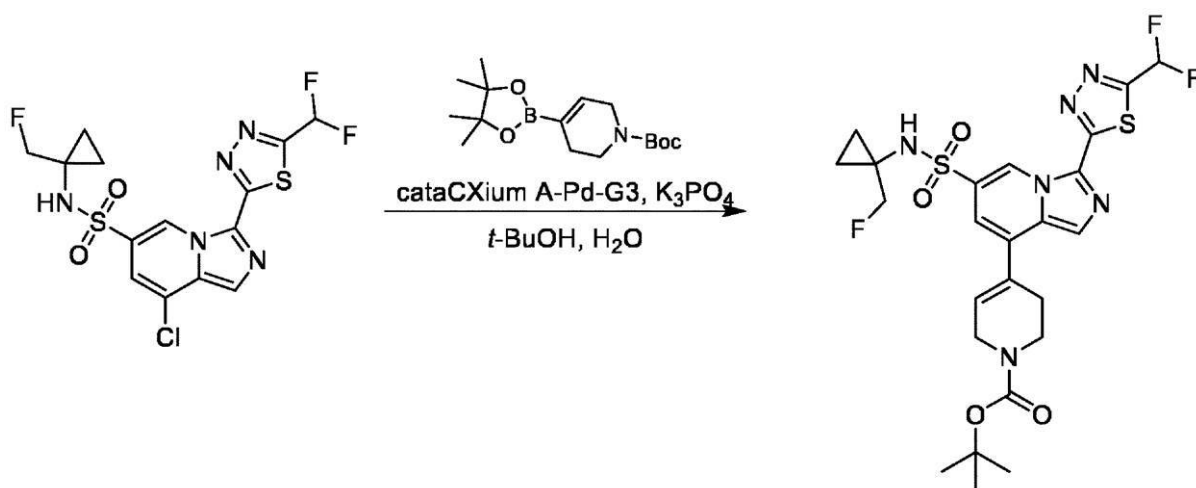
【0899】

実施例26の調製

tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0900】

【化201】



【0901】

t-BuOH (2 mL) 及び H_2O (0.2 mL) 中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (80 mg、 $182.71 \mu\text{mol}$) の混合物に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (169.49 mg、 $548.14 \mu\text{mol}$) 及び K_3PO_4 (46.54 mg、 $219.25 \mu\text{mol}$) を加えた。混合物を脱気し、 N_2 でパージ (3x) し、次いで、cataCXium A-Pd-G3 (13.31 mg、 $18.27 \mu\text{mol}$) を加えた。混合物を N_2 雰囲気下、 $60^\circ C$ で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (10 mL、3x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2/1) 及

び分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：40%～70%、10分）により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物tert-ブチル4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（23.85mg、37.12μmol、収率20.32%、純度94%）を黄色固体として得た。

【0902】

RT0.516分（方法3）；m/z585.3（M+H）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（CDCl₃, 400MHz）：10.14（s, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.20（s, 1H）, 7.09（t, J=56.0Hz, 1H）, 6.36（s, 1H）, 5.49（s, 1H）, 4.29（d, J=48.0Hz, 2H）, 4.20-4.18（m, 2H）, 3.73（t, J=8.0Hz, 2H）, 2.63-2.57（m, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.18-1.13（m, 2H）, 0.91-0.88（m, 2H）。

10

【0903】

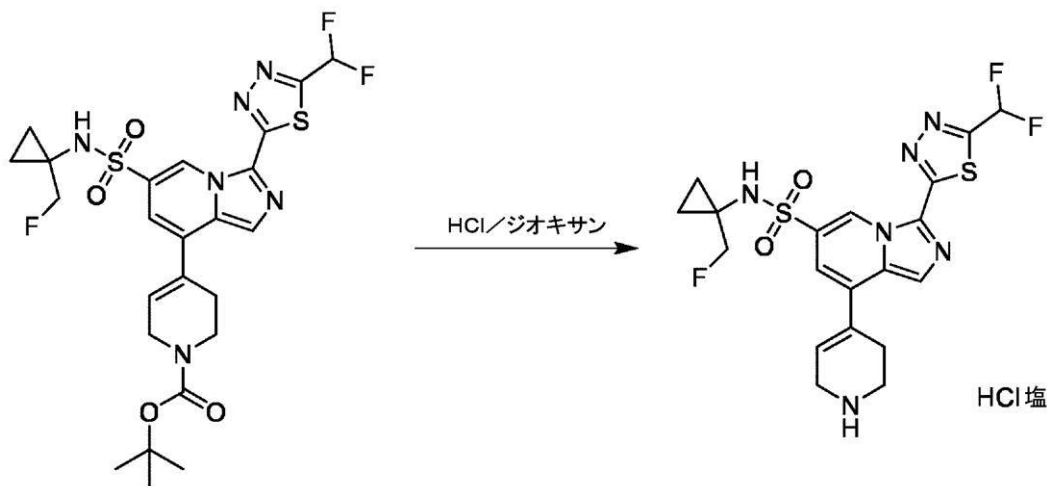
実施例27の調製

3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-8-（1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

20

【0904】

【化202】



30

【0905】

HCl/ジオキサン（4M、1mL）中のtert-ブチル4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（20mg、34.21μmol）の溶液を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-8-（1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（25mg、粗製物、HCl塩）を黄色固体として得た。粗生成物（5mg）を分取HPLC（カラム：Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：11%～41%、10分）により精製し、次いで凍結乾燥して、純度85%の生成物を得た。この物質を更に分取HPLC（カラム

40

50

: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μ m; 移動相: A: 水中0.1%トリフルオロ酢酸、B: MeCN; B%: 11%~44%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (3.06mg、4.86 μ mol、収率56.34%、TFA salt) を黄色固体として得た。

【0906】

RT 0.343分 (方法3); m/z 485.2 (M+H)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.92-8.90 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (t, J=52.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.24 (d, J=40.0Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.43 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 2H)。

10

【0907】

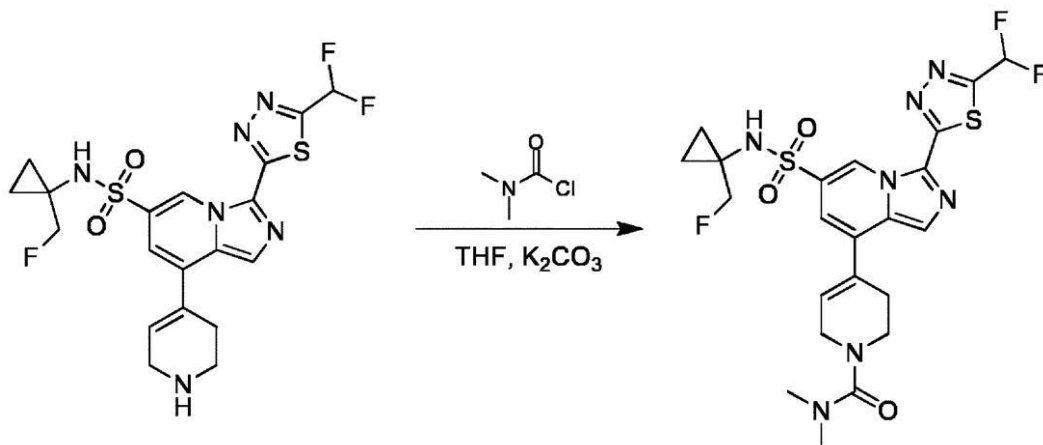
実施例28の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

20

【0908】

【化203】



30

【0909】

0℃のTHF (0.5mL) 及びH₂O (0.25mL) 中の3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20mg、41.28 μ mol、HCl塩) の溶液に、K₂CO₃ (17.11mg、123.83 μ mol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (6.66mg、61.92 μ mol、5.69 μ L) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌し、次いで、水 (15mL) で希釈し、EtOAc (15mL、3 $\times$) で抽出した。有機層をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (23mg、39.30 μ mol、収率90.26%、純度90%) を黄色固体として得た。7mgの粗生成物を更に分取HPLC

40

50

10

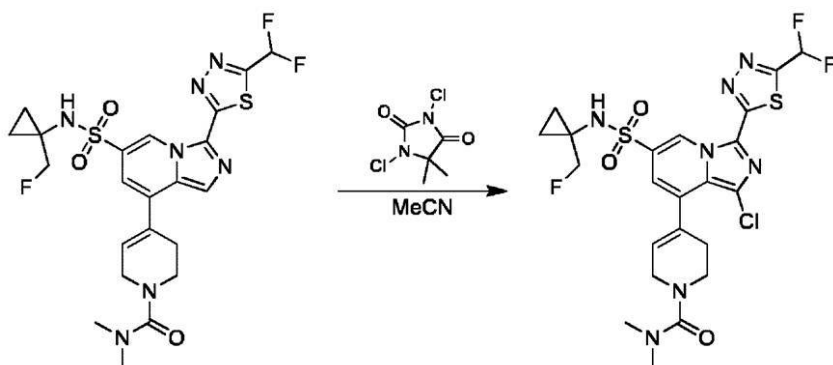
20

30

実施例 29 の調製

40

【化 2 0 4】



0℃のMeCN(0.5mL)中の4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド(16mg、28.80μmol)の混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(5.67mg、28.80μmol)を加えた。混合物を20℃で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:45%-75%、10分)により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン1(2H)-カルボキサミド(2.77mg、4.51μmol、収率15.65%、純度96%)を黄色固体として得た。

50

RT 0.479分 (方法3) ; m/z 590.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 10.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) , 7.12 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) , 7.09 (t, $J=52.0$ Hz, 1H) , 5.89 (s, 1H) , 5.54 (s, 1H) , 4.29 (d, $J=48.0$ Hz, 2H) , 4.02–3.99 (m, 2H) , 3.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H) , 2.91 (s, 6H) , 2.62–2.53 (m, 2H) , 1.17–1.13 (m, 2H) , 0.90 (t, $J=8.0$ Hz, 2H) 。

【0915】

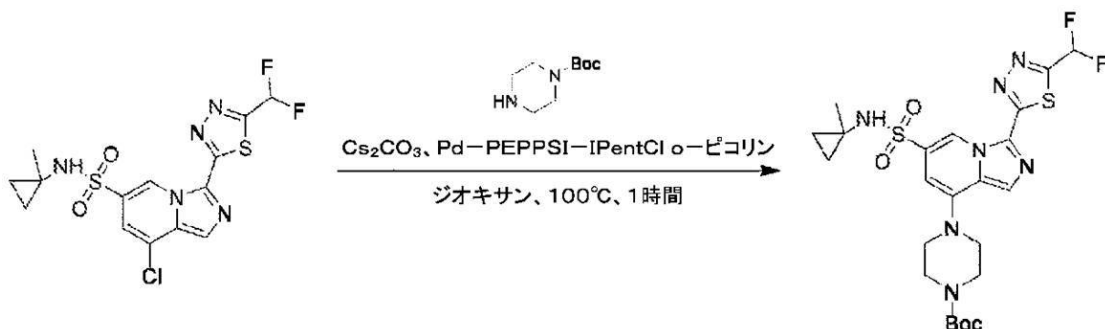
実施例30の調製

tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0916】

【化205】



20

【0917】

ジオキサン (2 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (100 mg、238.18 μ mol) の混合物に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (106.09 mg、476.35 μ mol)、Cs₂CO₃ (155.21 mg、476.35 μ mol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (20.49 mg、23.82 μ mol) を加え、反応混合物を N₂ (3 x) で脱気した。混合物を 100 °C で 1 時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 0/1) により精製して、生成物 tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]1,8-イリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (130 mg、182.57 μ mol、収率 76.65%、純度 80%) を黄色固体として得た。

30

【0918】

RT 0.653分 (方法3) ; m/z 514.0 ($M+H$)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.88 (s, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.08 (t, $J=53.6$ Hz, 1H) , 6.65 (s, 1H) , 5.04 (s, 1H) , 3.72–3.70 (m, 4H) , 3.31–3.29 (m, 4H) , 1.52 (s, 9H) , 1.39 (s, 3H) , 0.95–0.90 (m, 2H) , 0.62–0.59 (m, 2H) 。

40

【0919】

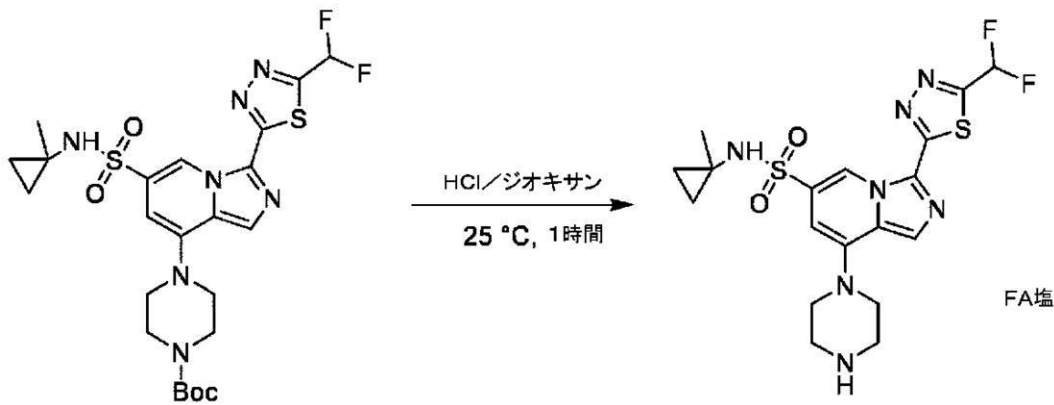
実施例31の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

50

【0920】

【化206】



10

【0921】

HCl / ジオキサン (4 M、2 mL) 中の tert-ブチル 4- (3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、87.77 μmol) の混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225 % ギ酸、B: MeCN; B %: 11 % ~ 41 %、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N- (1-メチルシクロプロピル) -8- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (12.90 mg、26.38 μmol 、収率 30.05 %、純度 96 %、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【0922】

RT 0.360 分 (方法 3); m/z 470.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.73-0.71 (m, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H)。

30

【0923】

実施例 32 の調製

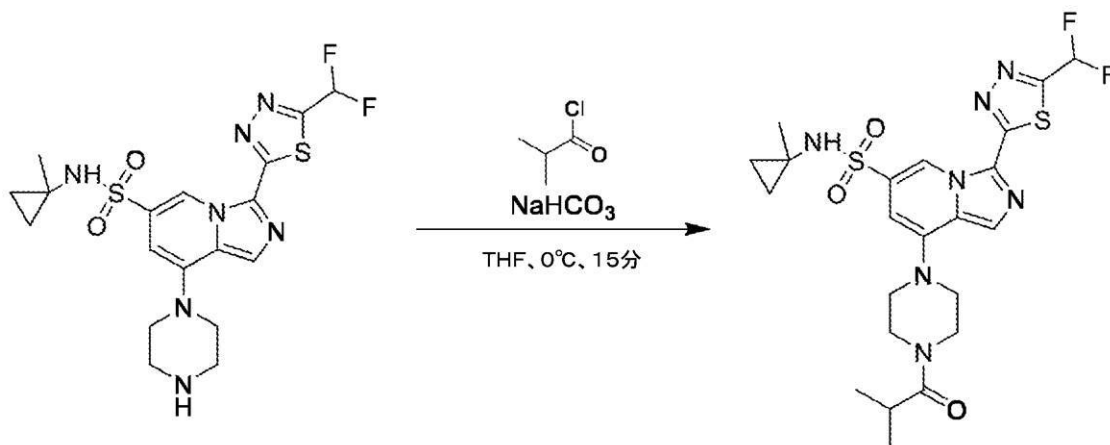
3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -8- (4-イソブチリルピペラジン-1-イル) -N- (1-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

【0924】

40

50

【化 2 0 7】



10

【0925】

THF (2 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、63.89 µmol、FA 塩) の混合物に、NaHCO₃ (水溶液、53.67 mg、638.94 µmol、24.85 µL) 及び塩化イソブチリル (13.62 mg、127.79 µmol、13.35 µL) を 0°C で加え、混合物を 0°C で 15 分間攪拌した。混合物を水 (7 mL) に注ぎ、EtOAc (12 mL; 2 x) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 µm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 41%~71%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (5.98 mg、10.97 µmol、収率 17.17%、純度 96.39%) を黄色固体として得た。

20

30

【0926】

RT 0.498 分 (方法 3)、m/z 540.2 (M+H)⁺ (ESI⁺)、¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.91-3.81 (m, 4H), 4.00-3.65 (m, 2H), 3.65-3.32 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)。

【0927】

実施例 33 の調製

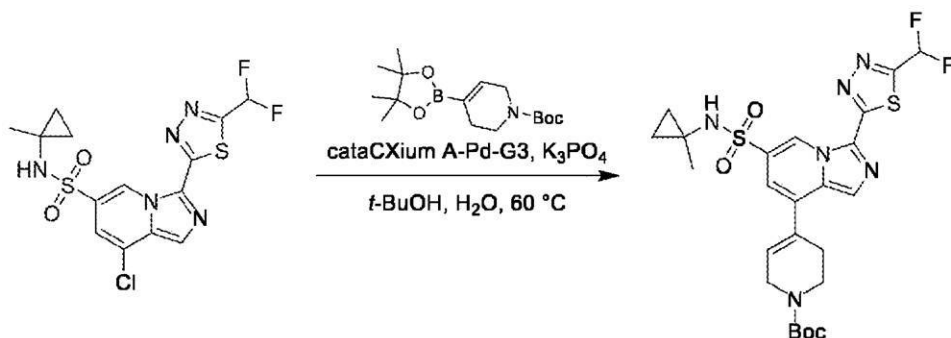
tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

40

【0928】

50

【化 208】



10

【0929】

t-BuOH (1 mL) 及び H₂O (0.1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、119.09 μmol) 及び tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (110.47 mg、357.26 μmol) の溶液に、K₃PO₄ (30.33 mg、142.91 μmol) を加えた。混合物を N₂ (3×) で脱気した。次いで、cataCXium A-Pd-G3 (8.6 mg、11.91 μmol) を加えた。混合物を 60 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷却し、MeOH (1 mL) に溶解した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 60%~90%、10 分) により精製し、次いで凍結乾燥させて、生成物 tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (35.21 mg、60.27 μmol、収率 50.61%、純度 97%) を黄色固体として得た。

20

【0930】

RT 0.567 分 (方法 3); m/z 567.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.62 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

30

【0931】

実施例 34 の調製

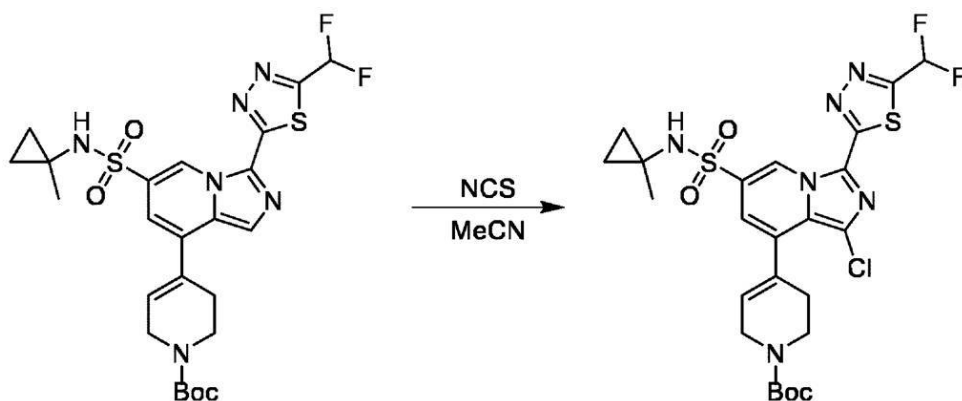
tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

40

【0932】

50

【化 2 0 9】



10

【0 9 3 3】

MeCN (1.5 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (140 mg、247.06 μmol) の溶液に、NCS (49.49 mg、370.60 μmol) を加え、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (10 mL) でクエンチした。次いで、得られた混合物を EtOAc (30 mL; 3 x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL; 3 x) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、36 mg の粗生成物を得た。15 mg のこの粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 65%~95%、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、生成物 tert-ブチル-4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (4.28 mg、6.79 μmol 、収率 6.6%、純度 95.3%) を黄色固体として得た。

20

【0 9 3 4】

RT 0.598 分 (方法 3); m/z 601.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.12 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.75 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.58-2.39 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.62 (t, J=6.8 Hz, 2H)。

30

【0 9 3 5】

実施例 35 の調製

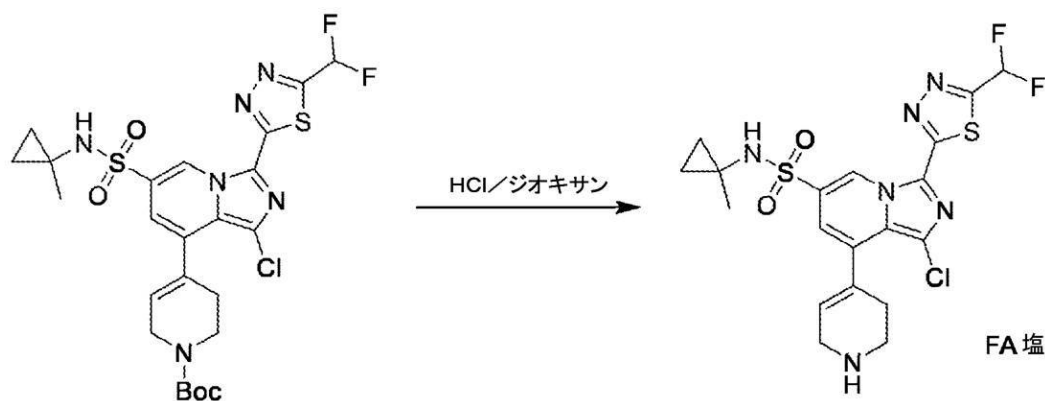
1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

40

【0 9 3 6】

50

【化 2 1 0】



10

【0937】

HCl/ジオキサン (4M、0.2mL) 中のtert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (35mg、58.23μmol) の溶液を、20℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、35mgの粗生成物を得た。10mgのこの粗生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 15%~45%、10分) により精製し、凍結乾燥して、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (3.1mg、5.44μmol、収率32.7%、純度96%、FA塩) を黄色固体として得た。

20

【0938】

RT 0.376分 (方法3); m/z 501.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.73-8.42 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (t, J=53.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.11 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.73 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.49-0.46 (m, J, 2H)。

30

【0939】

実施例36の調製

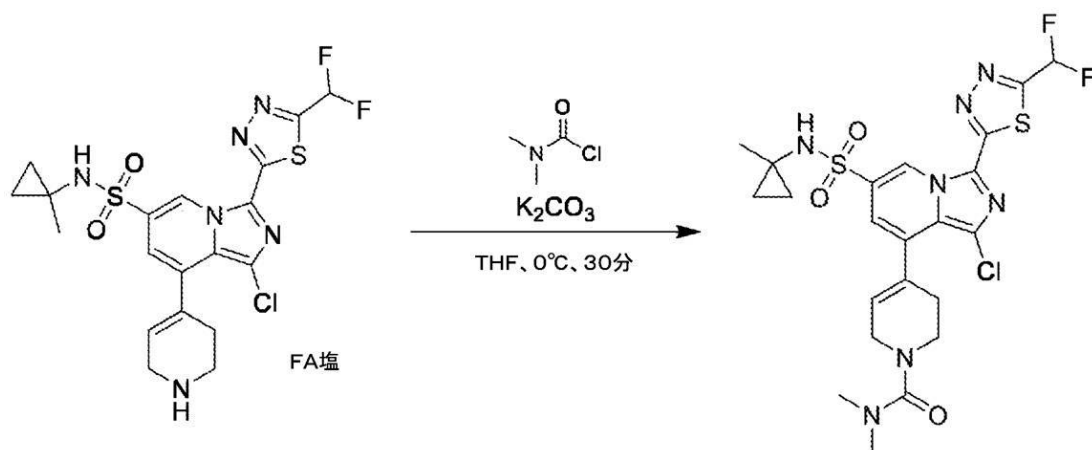
4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

40

【0940】

50

【化 2 1 1】



10

【0941】

THF (0.6 mL) 及び H₂O (0.3 mL) 中の 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、36.56 μmol、FA 塩) の溶液に、K₂CO₃ (16.55 mg、119.77 μmol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (6.44 mg、59.88 μmol、5.50 μL) を加えた。混合物を 0℃で1時間攪拌し、H₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL、3×) で抽出した。有機層をブライン (5 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 48%~78%、10分) により精製し、凍結乾燥させて、生成物 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (5.38 mg、9.31 μmol、収率 25.46%、純度 99%) を黄色固体として得た。

20

30

【0942】

RT 0.498 分 (方法 3); m/z 572.4 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 10.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.57 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.62 (t, J=5.6 Hz, 2H)。

40

【0943】

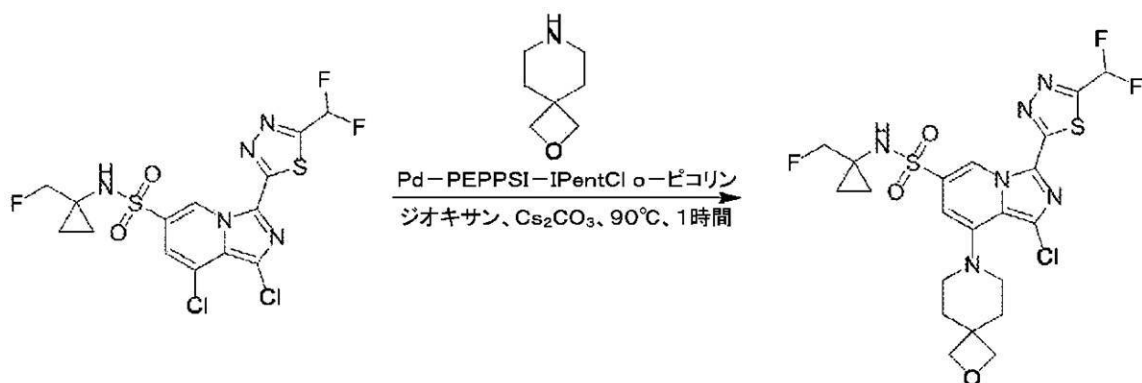
実施例 37 の調製

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0944】

50

【化 2 1 2】



10

【0945】

1,4-ジオキサン (4 mL) 中の 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (200 mg、0.423 mmol) の混合物に、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン (162 mg、1.27 mmol)、 Cs_2CO_3 (414 mg、1.27 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (36 mg、0.0423 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 (3×) で脱気し、 90°C で 1 時間攪拌した。次いで、それを濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (石油：EtOAc = 3/1) により精製して粗生成物 (32 mg) を得、これを MeOH (2 mL) で 20°C にて 10 分間更に粉碎して、生成物 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (25.55 mg、44.9 μmol 、収率 10.61%、純度 100%) を黄色固体として得た。

20

【0946】

RT 0.515 分 (方法 3) ; m/z 563.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz,) 9.87 (s, 1H), 7.07 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.26 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 3.29–2.94 (m, 4H), 2.17 (m, 4H), 1.17–1.13 (m, 2H), 0.89–0.86 (m, 2H)。

30

【0947】

実施例 38 の調製

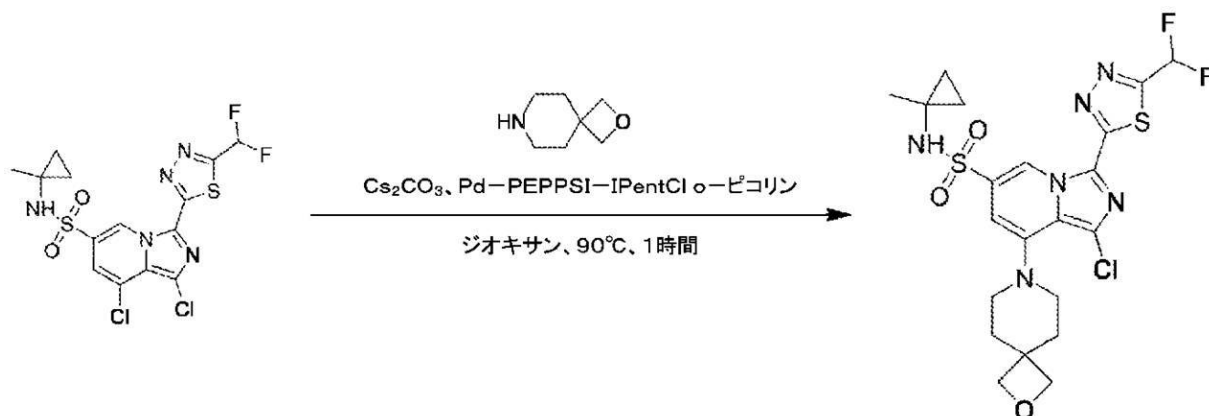
1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0948】

40

50

【化 2 1 3】



10

【0949】

ジオキサン（1 mL）中の 1, 8-ジクロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（40 mg、88.05 μmol）の混合物に、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン（22.40 mg、176.09 μmol）、Cs₂CO₃（86.06 mg、264.14 μmol）及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin（7.58 mg、8.80 μmol）を加えた。反応混合物を N₂（3×）で脱気し、混合物を 90°C で 1 時間攪拌した。次いで、それを濾過し、濾液を真空下で濃縮した。

20

残留物を分取 TLC（石油エーテル：EtOAc = 0 : 1）によって精製し、凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（15.58 mg、27.55 μmol、収率 31.29%、純度 96.39%）を黄色固体として得た。

【0950】

RT 0.509 分（方法 3）；m/z 545.2 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)：9.87 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.10–3.05 (m, 4H), 2.25–2.10 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.94–0.91 (m, 2H), 0.66–0.59 (m, 2H)。

30

【0951】

実施例 39 の調製

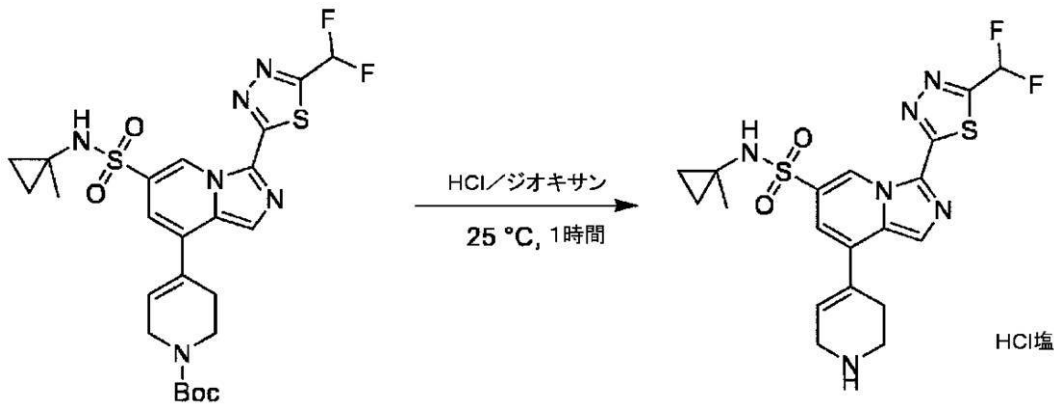
3-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0952】

40

50

【化 2 1 4】



10

【0953】

HCl/ジオキサン (4 M、1.5 mL) 中の tert-ブチル 4- (3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (40 mg、70.59 μmol) の混合物を、25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、生成物 3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N- (1-メチルシクロプロピル) -8- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (45 mg、粗製物、HCl 塩) を黄色固体として得た。

20

【0954】

RT 0.351 分 (方法 3) ; m/z 467.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9.88 (s, 1H), 9.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H)。

30

【0955】

実施例 40 の調製

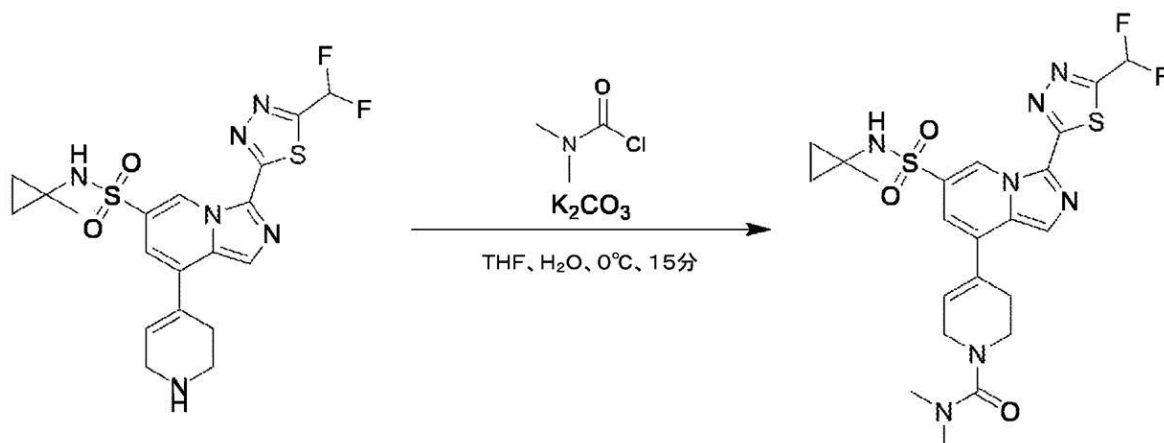
4- (3- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N, N-ジメチル-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキサミド

【0956】

40

50

【化 2 1 5】



10

【0957】

THF (2 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (45 mg、96.46 μmol、HCl 塩) の混合物に、K₂CO₃ (39.99 mg、289.37 μmol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (15.56 mg、144.69 μmol、13.30 μL) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (15 mL; 2 x) で抽出した。次いで、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 40%~70%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (12.1 mg、22.06 μmol、収率 22.87%、純度 98%) を黄色固体として得た。

20

30

【0958】

RT 0.494 分 (方法 3); m/z 538.1 (M+H)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H)。

【0959】

以下の一般的な手順は、以下に記載される化合物の合成に適用される。

40

【0960】

一般的な手順 1 (ブッフバルトカップリング): 1,4-ジオキサン (500 mg/mL) 中のクロロ化合物 (1.00 当量) の溶液に、アミン基質 (1~3 当量、遊離塩基あるいは塩) 及び Cs₂CO₃ (2~4 当量) を加えた。混合物を N₂ (3 x) で脱気するか、あるいはグローブボックスに入れた。次いで、Pd-PEPPSI-IPentCl-オ-ピコリン (0.05~0.1 当量) を加えた。混合物を、グローブボックスの外側で N₂ 下、80~100℃ で 1~16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、H₂O で希釈し、EtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO₂ カラムクロマトグラフィー (順相)

50

によって精製して、対応する生成物を得た。

【0961】

一般的手順2 (Boc切断) : DCM (0.1 g/mL) 中のBoc保護化合物の溶液に、TFA (DCM体積の1/5~1/3) 又はHCl/ジオキサン (4N、DCM体積の1/5~1/3) を0℃で加え、混合物を0℃で2~16時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0962】

一般的手順3 (臭素化及びヨウ素化) : CHCl₃ (0.01~0.1 g/mL) あるいはMeCN (0.01~0.1 g/mL) 中の基質 (1当量) の混合物に、CHCl₃ (0.01~0.1 g/mL) あるいはMeCN (0.01~0.1 g/mL) 中のNBS (0.8~1.1当量) あるいはNIS (0.8~1.1当量) を0℃で滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0963】

一般的手順4 (アミンエステル交換) : EtOH (10~100 mg/mL) 及びH₂O (EtOH体積の1/10~1/3) 中のエステル基質 (1当量) の混合物に、アミン基質 (1~10当量、遊離塩基又はHCl塩) を加えた。混合物を20~100℃で2~20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0964】

一般的手順5 (ペプチドカップリング試薬を使用するアミド形成) : DMF (20~100 mg/mL) 中の酸基質 (1当量) の溶液に、HATU (1~2当量) 及びDIEA (1.5~2当量) を加えた。混合物を20℃で30分間攪拌し、アミン基質 (1.2~1.5当量、遊離塩基あるいはHCl塩) を加えた。反応物を20℃で1~16時間攪拌し、次いで氷/H₂Oで希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0965】

一般的手順6 (Xantphos Pd G4との鈴木カップリング) : ジオキサン (10~100 mg/mL) 及びH₂O (ジオキサン体積の1/10~1/5) 中の臭化物又はヨウ化物基質 (1当量)、ホウ酸エステル又はホウ酸基質 (1~4当量) 及びCs₂CO₃ (2~4当量) の溶液に、Xantphos Pd G4 (0.1~0.2当量) を加えた。反応混合物を脱気し、N₂ (3x) でパージし、80~100℃で2~16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0966】

あるいは、80~100℃で2~16時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、H₂Oで希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC (逆相) あるいは分取TLCあるいはSiO₂カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0967】

一般的手順7 (水素化) : THF (2.5~50 g/mL) 中のオレフィン基質 (1当量) の溶液に、N₂下でPd/C (m=基質質量の1/10~1/5 mg、純度10%)

10

20

30

40

50

を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 (3×) でパージした。混合物を $20 \sim 50^\circ C$ で $2 \sim 16$ 時間 H_2 雰囲気下 (15 psi) で攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0968】

一般的手順 8 (菌頭カップリング 1) : DMF 又はジオキサン又は DMF / MeOH (1 ~ 100 mg / mL) 中の臭化物又はヨウ化物基質 (1 当量) の溶液に、CuI (0.05 ~ 0.3 当量)、 K_2CO_3 (2 ~ 4 当量) 又は TEA (溶媒の 1 / 2 ~ 1 V) 及び Pd (PPh₃)₂Cl₂ 又は Pd (dppf) Cl₂ (0.05 ~ 0.3 当量) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3×) でパージした。次いで、アルキン基質 (1 ~ 3 当量) を混合物に加えた。反応混合物を N_2 雰囲気下、 $80 \sim 150^\circ C$ で $0.5 \sim 16$ 時間攪拌した後、それを水に注ぎ入れ、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

10

【0969】

一般的手順 9 (酸化) : MeOH (10 ~ 200 mg / mL) 中のエステル基質 (1 当量) 及び H_2O (MeOH 体積の 1 / 3 ~ 1 / 1) の混合物に、LiOH あるいは LiOH · H_2O (2 ~ 10 当量) を加えた。混合物を $20 \sim 80^\circ C$ で $1 \sim 16$ 時間攪拌した。後処理手順 1 : 反応混合物の pH を、塩酸水溶液 (1 N) の添加により $1 \sim 6$ に調整し、続いて EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、それを更に精製せずに次の工程に用いた。後処理 2 : 反応混合物の pH を、塩酸水溶液 (1 N) の添加によって $1 \sim 6$ に調整した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

20

【0970】

一般的手順 10 (菌頭カップリング 2) : MeCN (50 mg / mL) 中の臭化物又はヨウ化物基質 (1 当量) の溶液に、P (t-Bu)₃ (0.2 当量、ヘキサン中 10 % w / w)、TEA 又は DABCO (2 当量) 及びアリル (クロロ) パラジウム (0.1 当量) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3×) でパージした後、アルキン基質 (2 当量) を混合物に加えた。反応混合物を N_2 雰囲気下、室温で $1 \sim 16$ 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

30

【0971】

あるいは、攪拌後、反応混合物を H_2O で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

【0972】

一般的手順 11 (TBS 切断) : MeOH (0.5 g / mL) 中の TBS 保護化合物の溶液に、KF (2 当量) を加えた。混合物を室温で $1 \sim 16$ 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (逆相) あるいは分取 TLC あるいは SiO_2 カラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、対応する生成物を得た。

40

【0973】

一般的手順 12 (塩化アシルを使用するアミド形成) : THF (20 ~ 100 mg / mL) 中のアミン基質 (1 当量) の溶液に、 $NaHCO_3$ (飽和溶液、20 ~ 100 mg / mL) 又は TEA (1.5 ~ 2 当量) を加えた。混合物を $0^\circ C$ で 2 分間攪拌し、塩化アシル (1.2 ~ 1.5 当量) を混合物に加えた。反応物を $20^\circ C$ で $0.5 \sim 1$ 時間攪拌し、次いで氷 - H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆

50

相分取 HPLC（逆相）あるいは分取 TLC あるいは SiO₂ カラムクロマトグラフィー（順相）によって精製して、対応する生成物を得た。

【0974】

一般的手順 13（スティルカップリング）：ジオキサン（V = 15 mg/mL）中のスズ基質（1 当量）の溶液に、ハロゲン化基質（1.5 当量）、K₂CO₃（2 当量）及び Pd(dppf)Cl₂（0.1 当量）を加えた。反応混合物を脱気し、N₂（3×）でパージした。反応混合物を N₂ 雰囲気下、80℃で 16 時間攪拌し、次いで水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC（逆相）により精製した。

【0975】

一般的手順 14（エステル形成）：DCM（20～100 mg/mL）中の酸基質（1 当量）、DMAP（0.5 当量）及び DCC（2 当量）の溶液を室温で 1～3 時間攪拌し、アルコール基質（1～2 当量）を加えた。混合物を室温で 1～16 時間攪拌した。得られた混合物を氷/H₂O で希釈し、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC（逆相）あるいは分取 TLC あるいは SiO₂ カラムクロマトグラフィー（順相）によって精製して、対応する生成物を得た。

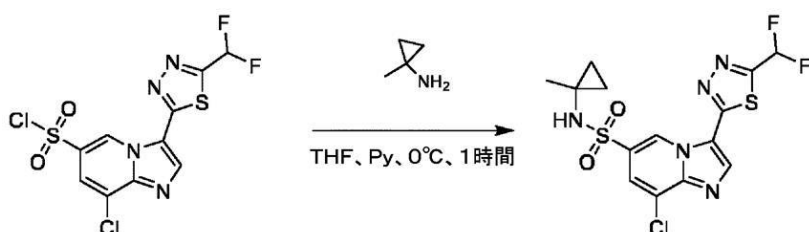
【0976】

実施例 41. a の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0977】

【化 216】



【0978】

NaHCO₃（水溶液、飽和、3 mL）中の 1-メチルシクロプロパンアミン（78.20 mg、726.90 μmol、HCl 塩）の混合物に、THF（1.5 mL）中の 8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンクロリド（140 mg、363.45 μmol）を 0℃で滴下添加した。混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O（30 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL、3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；4 g SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、溶離液 20～40% 酢酸エチル/石油@75 mL/分）によって精製して、生成物 8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（50 mg、119.09 μmol、収率 32.77%）を白色固体として得た。

【0979】

RT 0.809 分（方法 1）；m/z 420.1（M+H）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）9.99（d, J = 1.2 Hz, 1H），8.81（s, 1H），8.58（s, 1H），7.94（d, J = 1.2 Hz, 1H），7.73（t, J = 53.2 Hz, 1H），1.17–1.20（m, 3H），0.67–0

10

20

30

40

50

. 76 (m, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H)。

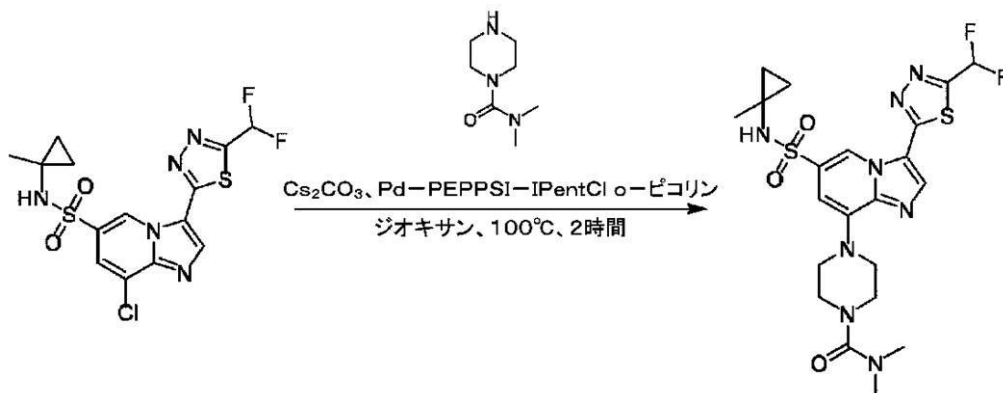
【0980】

実施例41の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0981】

【化217】



10

【0982】

ジオキサン (0.5 mL) 中の N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (14.98 mg、95.27 μmol) の溶液に、グローブボックス中で 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、47.64 μmol)、 Cs_2CO_3 (31.04 mg、95.27 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (2.05 mg、2.38 μmol) を加えた。混合物をグローブボックスの外でアルゴン下 100°C で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 32%~62%、7 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (3.05 mg、5.42 μmol 、収率 11.37%、純度 96%) を淡黄色固体として得た。

20

30

【0983】

RT 0.896 分 (方法 1); m/z 541.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32–8.50 (m, 1H), 7.71 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.64 (br, 4H), 3.35–3.37 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.66–0.77 (m, 2H), 0.39–0.52 (m, 2H)。

40

【0984】

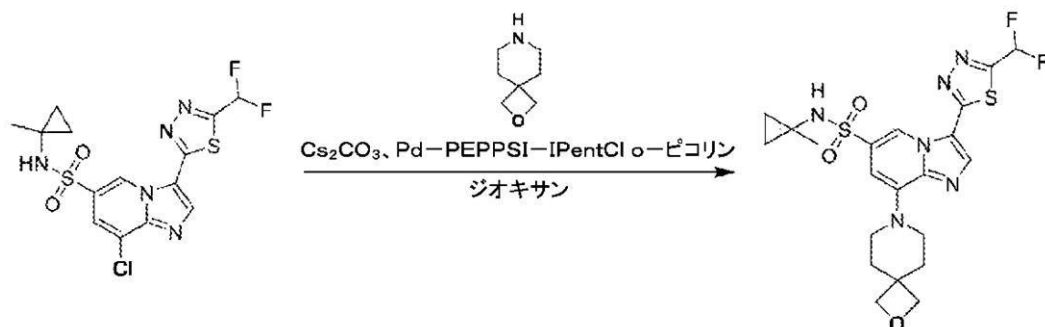
実施例42の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【0985】

50

【化 2 1 8】



10

【0 9 8 6】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、69.63 μ mol) の溶液に、2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン (25.19 mg、104.45 μ mol、TFA 塩)、Cs₂CO₃ (68.06 mg、208.89 μ mol) を加えた。グローブボックス内で、Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン (3.00 mg、3.48 μ mol) を加えた。次いで、混合物を Ar 下、グローブボックスの外側で 100 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 31%~61%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (7.35 mg、13.67 μ mol、収率 19.64%、純度 94.99%) を淡黄色固体として得た。

20

【0 9 8 7】

RT 0.918 分 (方法 1); m/z 511.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.88 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.95-7.24 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.49-3.60 (m, 4H), 2.11-2.21 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.87-0.95 (m, 2H), 0.55-0.62 (m, 2H)。

30

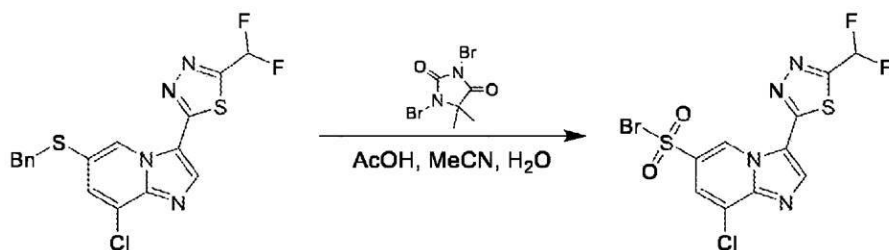
【0 9 8 8】

中間体 43.1 の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンニルブロミド

【0 9 8 9】

【化 2 1 9】



40

【0 9 9 0】

3つのバッチを並行して行い、後処理のために混合した。

【0 9 9 1】

50

MeCN (10 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (1 g、2.45 mmol)、AcOH (293.74 mg、4.89 mmol、279.75 μ L)、H₂O (88.12 mg、4.89 mmol、88.12 μ L) の混合物に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (2.80 g、9.78 mmol) を 0℃ で加え、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。3つのバッチを合わせた。得られた混合物を氷/水 (90 mL) によってクエンチし、DCM (90 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル (10% DCM 添加剤) = 5/1~1/1) により精製して、生成物 8-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンブロミド (3.15 g、7.33 mmol、99.73%) を黄色固体として得た。

10

【0992】

RT 0.770 分 (方法 1) ; m/z 430.7 (M+H)⁺ (ESI⁺)

【0993】

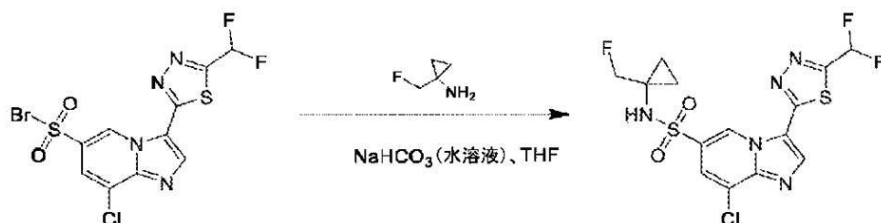
化合物 43 の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

20

【0994】

【化 220】



【0995】

3つのバッチを並行して行い、後処理のために混合した。

30

【0996】

飽和 NaHCO₃ (7 mL) 中の 1-(フルオロメチル)シクロプロパン-1-アミン (705.83 mg、5.62 mmol、HCl 塩) の混合物に、THF (5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンブロミド (1.05 g、2.44 mmol) を加え、混合物を 15℃ で 1 時間攪拌した。3つのバッチを合わせた。得られた混合物を H₂O (60 mL) で希釈し、EtOAc (60 mL、2×) で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン (30 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1~2/1) により精製して、1.7 g の不純生成物を得た。50 mg を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 41%~61%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (17.49 mg、39.95 μ mol、収率 8.06%) を白色固体として得た。

40

【0997】

RT 0.784 分 (方法 1) ; m/z 438.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H N

50

MR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.08–8.90 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=48.4$ Hz, 1H), 0.92–0.84 (m, 2H), 0.83–0.76 (m, 2H)。

【0998】

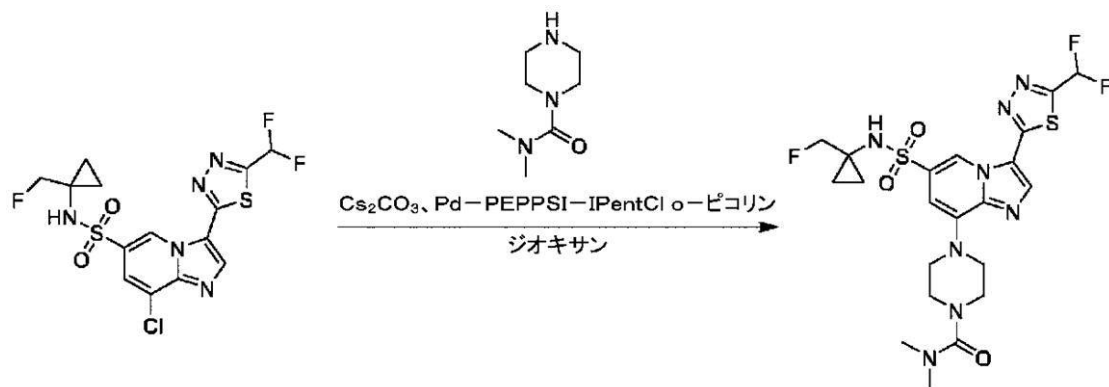
実施例44の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0999】

【化221】

10



20

【1000】

グローブボックス内で、ジオキサン (0.5 mL) 中の N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (14.36 mg、91.36 μ mol) の溶液に、8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、45.68 μ mol)、 Cs_2CO_3 (29.77 mg、91.36 μ mol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (1.97 mg、2.28 μ mol) を加えた。混合物を、Ar 下、グローブボックスの外側で 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 29%~59%、7 分) によって精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (5.73 mg、10.16 μ mol、収率 22.23%、純度 99%) を淡黄色固体として得た。

30

【1001】

RT 0.887 分 (方法 1); m/z 559.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.65 (s, 1H), 8.67–8.82 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.71 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.23 (d, $J=48.8$ Hz, 2H), 3.63 (br, 4H), 3.36 (br, 4H), 2.81 (s, 6H), 0.81–0.88 (m, 2H), 0.74–0.81 (m, 2H)。

40

【1002】

実施例45の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチル(オキソ)-1,6-スルファニリデン)アミノ)ピペリジン-1-イル

50

10

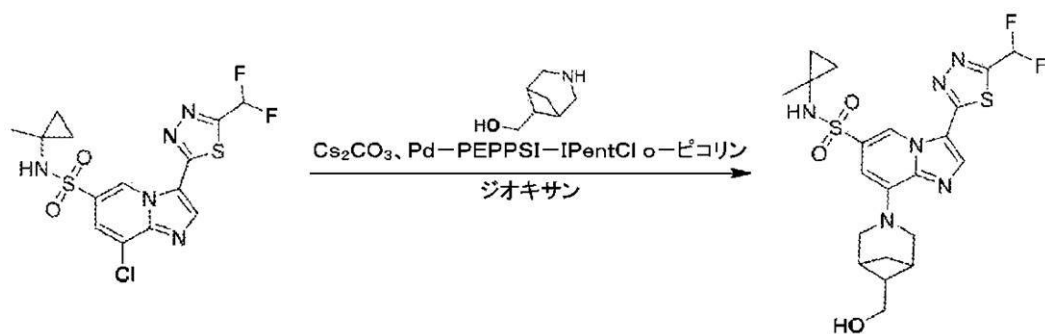


30

40

3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド [1007]

【化 2 2 3】



10

【1008】

グローブボックス内で、ジオキサン (0.6 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、119.09 μmol) の混合物に、(3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メタノール (29.23 mg、178.64 μmol 、HCl 塩)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (5.79 mg、5.95 μmol) 及び Cs_2CO_3 (116.40 mg、357.27 μmol) を加えた。混合物を、Ar 下、グローブボックスの外側で 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×2.5 mm×10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 29% ~ 59%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (6.53 mg、11.67 μmol 、収率 32.66%、純度 100%) を黄色固体として得た。

20

【1009】

RT 1.010 分 (方法 1); m/z 511.1 ($M+H$)⁺ (ESI^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 9.45–9.52 (m, 1H), 8.52–8.57 (m, 1H), 8.30–8.43 (m, 1H), 7.54–7.87 (m, 1H), 6.61–6.67 (m, 1H), 4.18–4.24 (m, 1H), 3.96–4.13 (m, 3H), 3.67–3.71 (m, 1H), 3.39–3.43 (m, 1H), 2.35–2.45 (m, 3H), 1.82–2.08 (m, 1H), 1.38–1.51 (m, 1H), 1.16 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 0.69–0.76 (m, 2H), 0.41–0.47 (m, 2H)。

30

【1010】

実施例 47 の調製

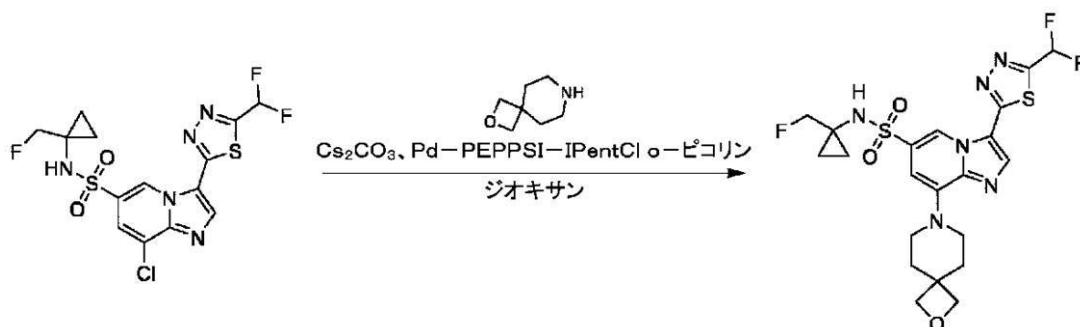
3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【1011】

50

【化 2 2 4】



10

【1 0 1 2】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、68.52 μmol) の溶液に、2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン (24.79 mg、102.78 μmol、TFA 塩) 及び Cs₂CO₃ (66.97 mg、205.55 μmol) を加えた。グローブボックス内で、Pd-PEPPSI-IPentCl お-ピコリン (2.95 mg、3.43 μmol) を加えた。混合物を Ar 下、グローブボックスの外側で 100℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 38%~68%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (4.9 mg、9.27 μmol、収率 13.53%、純度 100%) を黄色固体として得た。

20

【1 0 1 3】

RT 0.855 分 (方法 1); m/z 529.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.88 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.93-7.24 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.54 (s, 4H), 4.25 (d, J=48.8 Hz, 2H), 3.51-3.61 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.09-1.18 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H)

30

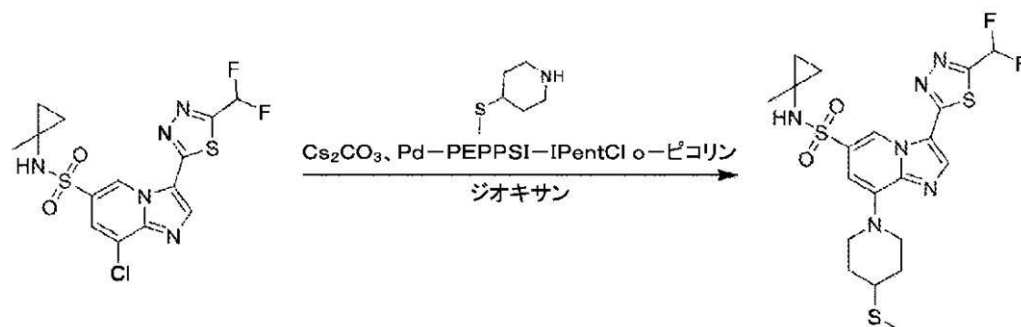
【1 0 1 4】

化合物 48 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルチオ)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 0 1 5】

【化 2 2 5】



50

【1016】

ジオキサン（1 mL）中の4-（メチルチオ）ピペリジン（53.92 mg、321.54 μmol 、HCl塩）の溶液に、8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（90 mg、214.36 μmol ）及び Cs_2CO_3 （209.53 mg、643.08 μmol ）を加えた。グローブボックス内で、Pd-PEPPSI-IPentCl-ピコリン（9.22 mg、10.72 μmol ）を加えた。混合物を、 Ar_2 下、グローブボックスの外側で100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、 H_2O （30 mL）で希釈し、 EtOAc （30 mL、3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：51%～81%、10分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（メチルチオ）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（25 mg、48.07 μmol 、収率22.42%、純度98.95%）を黄色固体として得た。

10

【1017】

RT 0.634分（方法3）； m/z 515.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 9.87 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.95–7.24 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.18–4.28 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 2H), 2.79–2.92 (m, 1H), 2.15–2.25 (m, 5H), 1.85–1.98 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.87–0.95 (m, 2H), 0.56–0.62 (m, 2H)

20

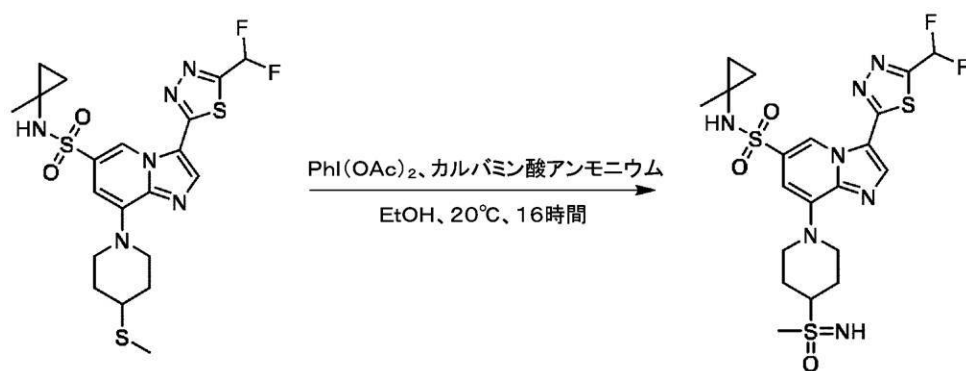
【1018】

実施例49の調製

3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（S-メチルスルホンイミドイル）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1019】

【化226】



40

【1020】

EtOH （0.5 mL）中の3-〔5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル〕-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-メチルスルファニル-1-ピペリジル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（20 mg、38.86 μmol ）の混合物に、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ （50.07 mg、155.45 μmol ）及びアンモニウムカルバメート（6.07 mg、77.73 μmol ）を加えた。混合物を20℃で16時間攪拌し、次いで、 H_2O （20 mL）で希釈し、 EtOAc （20 mL、2×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL、2×）で洗

50

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μm ；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：24%～54%、10分）により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（S-メチルスルホニイミドイル）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（12.51mg、22.93 μmol 、収率58.99%、純度100%）を黄色固体として得た。

【1021】

RT0.780分（方法1）； m/z 546.1（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（CDCl₃, 400MHz）9.92（d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H）, 8.19（s, 1H）, 6.96–7.26（m, 2H）, 5.30（s, 1H）, 4.61（t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H）, 3.14–3.30（m, 1H）, 2.94–3.06（m, 5H）, 2.33–2.50（m, 2H）, 2.08–2.22（m, 2H）, 1.37（s, 3H）, 0.89–0.99（m, 2H）, 0.56–0.65（m, 2H）

10

【1022】

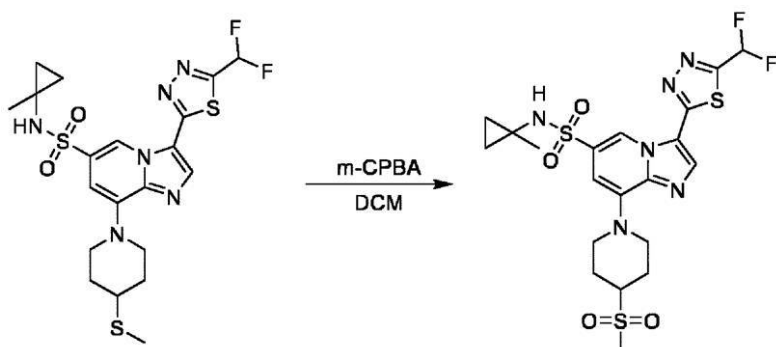
実施例50の調製

3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（メチルスルホニル）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

20

【1023】

【化227】



30

【1024】

DCM（0.5mL）中の3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（メチルチオ）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（20mg、38.86 μmol ）の溶液に、m-CPBA（15.39mg、75.78 μmol 、純度85%）を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を NaS_2O_3 （水溶液、飽和、20mL）で希釈し、EtOAc（20mL、2×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20mL、2×）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ；移動相：A：水中 NH_4HCO_3 の10mM水溶液、B：MeCN；B%：37%～67%、10分）により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）-8-（4-（メチルスルホニル）ピペリジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（2.13mg、3.78 μmol 、収率9.73%、純度97%）を淡黄色固体として得た。

40

【1025】

RT0.679分（方法3）； m/z 547.2（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（CDCl₃, 400MHz）9.93（d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H）, 8.20（

50

s, 1H), 6.96–7.26 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.53–4.65 (m, 2H), 3.07–3.18 (m, 1H), 2.96–3.06 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35–2.46 (m, 2H), 2.11–2.26 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.90–0.97 (m, 2H), 0.57–0.65 (m, 2H)。

【1026】

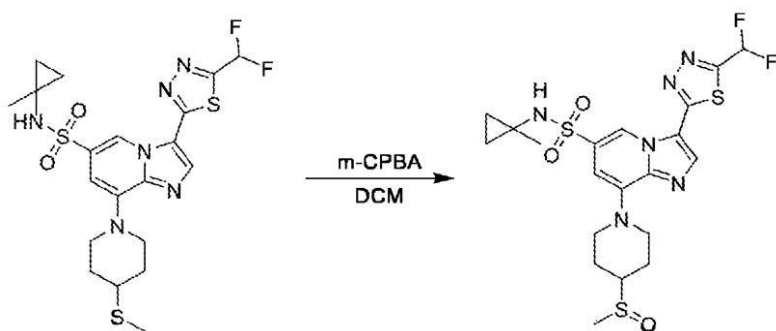
実施例51の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルスルフィニル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

【1027】

【化228】



20

【1028】

DCM (0.5 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルチオ)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、58.29 μmol) の溶液に、m-CPBA (11.24 mg、55.38 μmol 、純度 85%) を加え、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液、飽和、20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 乾燥させ、減圧下で濃縮して残留物を得て、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 33% ~ 63%, 10 分) により精製し、凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルスルフィニル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (5.96 mg、11.10 μmol 、収率 19.04%、純度 98.822%) を黄色固体として得た。

30

【1029】

RT 0.679 分 (方法 1); m/z 531.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23–6.96 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.52–4.44 (m, 2H), 3.13–3.06 (m, 1H), 2.86–2.84 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.34–2.33 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.93–0.90 (m, 2H), 0.60–0.57 (m, 2H)

40

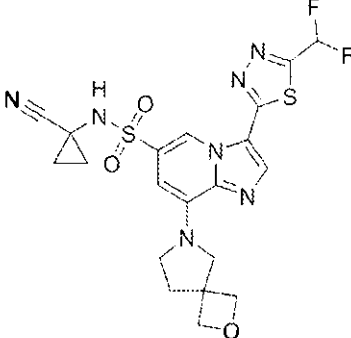
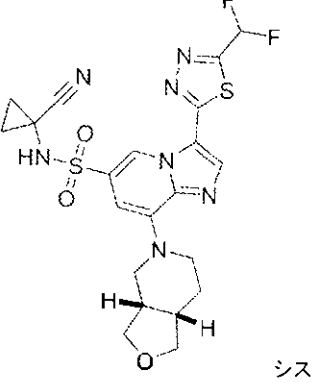
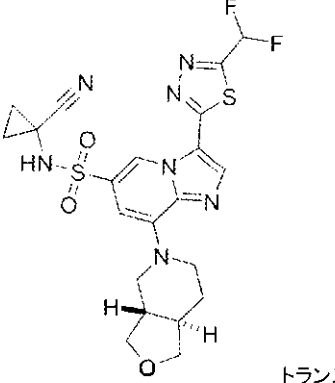
【1030】

以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する実施例と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体あるいは実施例から出発して調製した。当業者は、以下の表 (又は任意の一般的手順を参照することによって化合物合成に言及する本出願における任意の他の表) に列挙されている化合物のいずれかを得るための正し

50

い中間体及び反応条件を選択することができることに留意されたい。

【1031】

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
52		7.56	手順1	RT 0.774分(方法1); m/z 508.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.37-9.54(m, 1H), 8.55(s, 1H), 8.33-8.45(m, 1H), 7.53-7.93(m, 1H), 6.52(s, 1H), 4.64(d, J=5.6Hz, 2H), 4.57(d, J=6.0Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 3.75-3.80(m, 2H), 1.10-1.45(m, 6H)。
53	 シス (両方のエナンチオマーが存在する)	3.33	手順1	RT 0.742分(方法1); m/z 522.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.61(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.31-8.40(m, 1H), 7.71(t, J=53.2Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 3.79-3.83(m, 4H), 3.64-3.69(m, 4H), 1.72-1.99(m, 4H), 1.25-1.34(m, 4H)。
54	 トランス (両方のエナンチオマーが存在する)	15.43	手順1	RT 0.886分(方法1); m/z 522.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.66(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.71(t, J=53.2Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 3.85-3.93(m, 1H), 3.77-3.84(m, 3H), 3.62-3.75(m, 3H), 3.49-3.60(m, 1H), 2.55-2.59(m, 1H), 2.42-2.46(m, 1H), 1.91-2.01(m, 1H), 1.69-1.81(m, 1H), 1.30-1.48(m, 4H)。

10

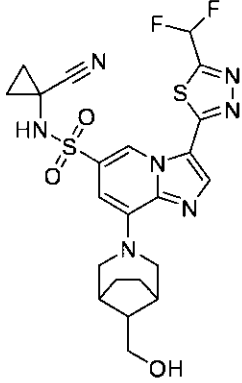
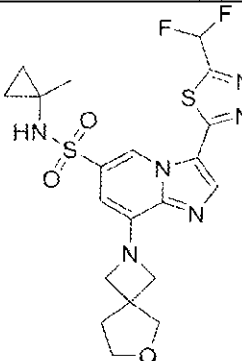
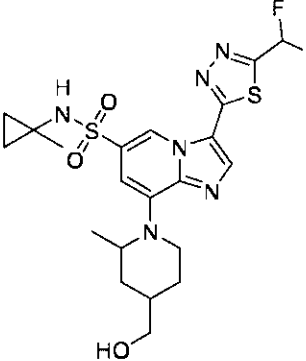
20

30

【1032】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
55	 シス及びトランスの混合物	9	手順1	RT 0.974分(方法1); m/z 536.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.64 (s, 1H), 8.56–8.62 (m, 1H), 7.69 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.83–6.89 (m, 1H), 3.77–4.56 (m, 3H), 3.19–3.26 (m, 2H), 2.89–2.98 (m, 1H), 2.28–2.34 (m, 2H), 1.84–1.90 (m, 1H), 1.65–1.82 (m, 4H), 1.35–1.44 (m, 2H), 1.26–1.34 (m, 2H)
56		11.69	手順1	RT 0.922分(方法1); m/z 497.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (t, J=53.20 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.66–0.73 (m, 2H), 0.38–0.47 (m, 2H)
57		1.03	手順1	RT 0.839分(方法1); m/z 513.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 10.00 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.87–7.16 (m, 2H), 5.25 (br, 1H), 3.73–3.88 (m, 1H), 3.50–3.64 (m, 2H), 3.05 (br, 1H), 1.95–2.02 (m, 1H), 1.80–1.89 (m, 2H), 1.62–1.71 (m, 2H), 1.26–1.29 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.00 Hz, 3H), 0.79–0.87 (m, 2H), 0.47–0.56 (m, 2H)

10

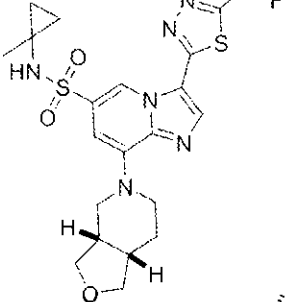
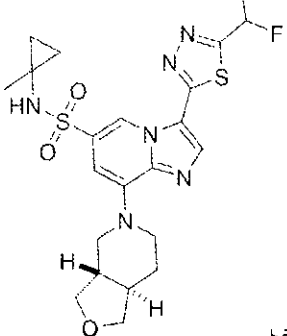
20

30

40

50

【1033】

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
58	 シス (両方のエナンチオマーが存在する)	2.77	手順1	RT 0.920分(方法1); m/z 511.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.84 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.11 (t, J=53.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.90-0.98 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H)
59	 トランス (両方のエナンチオマーが存在する)	1.61	手順1	RT 0.919分(方法1); m/z 511.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.59 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.53-7.86 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.78-3.88 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.47-3.56 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.67-0.79 (m, 2H), 0.41-0.50 (m, 2H)

10

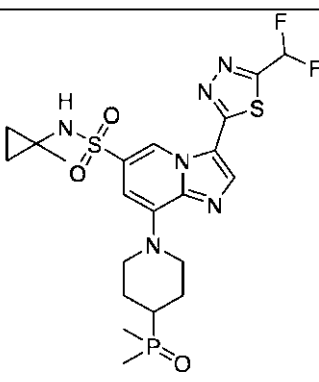
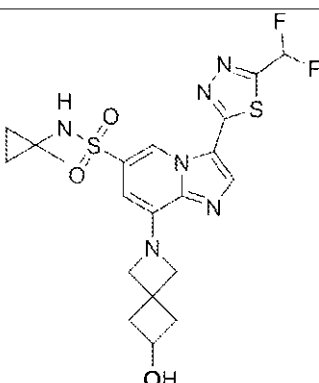
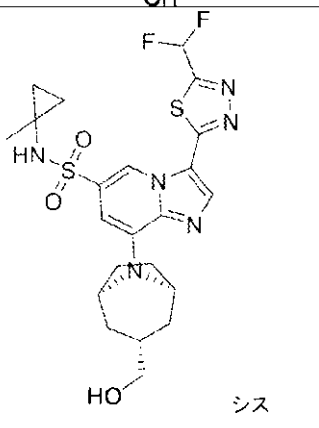
20

30

【 1 0 3 4 】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
60		20.86	手順1	RT 0.922分(方法1); m/z 545.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.44–4.56 (m, 2H), 2.88–2.97 (m, 2H), 1.88–2.00 (m, 3H), 1.64–1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.68–0.73 (m, 2H), 0.40–0.47 (m, 2H)
61		2.01	手順1	RT 0.858分(方法1); m/z 497.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.61 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.01 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 2.65–2.74 (m, 2H), 2.18–2.27 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.89–0.94 (m, 2H), 0.54–0.61 (m, 2H)
62		14.9	手順1	RT 1.023分(方法1); m/z 525.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.48 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.06–5.30 (m, 2H), 4.38 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.06–3.12 (m, 2H), 1.99–2.13 (m, 3H), 1.78–1.89 (m, 2H), 1.37–1.61 (m, 4H), 1.06–1.16 (m, 3H), 0.65–0.76 (m, 2H), 0.35–0.48 (m, 2H)

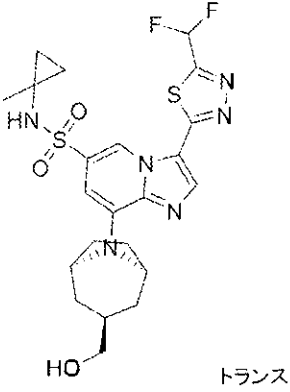
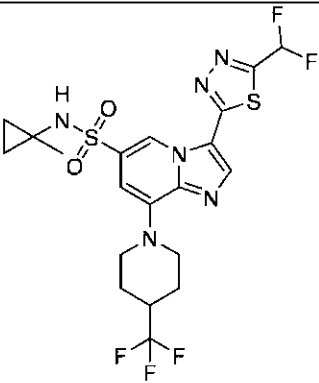
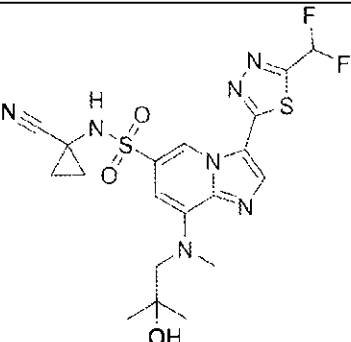
10

20

30

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
63	 トランス	19.02	手順1	RT 0.889分(方法1); m/z 525.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.48 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55-7.87 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.01-5.19 (m, 2H), 4.63 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.41-3.45 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 4H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.65-0.76 (m, 2H), 0.40-0.47 (m, 2H)
64		21.49	手順1	RT 0.981分(方法1); m/z 537.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (t, J=53.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.42-4.54 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.40-0.48 (m, 2H)
65		17.07	手順1	RT 0.854分(方法1); m/z 498.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.57 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)

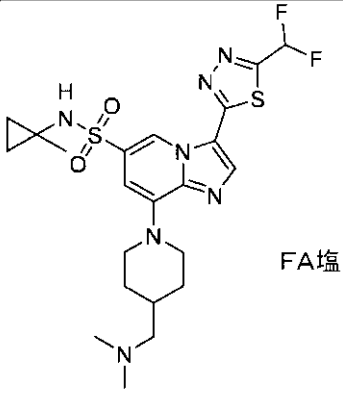
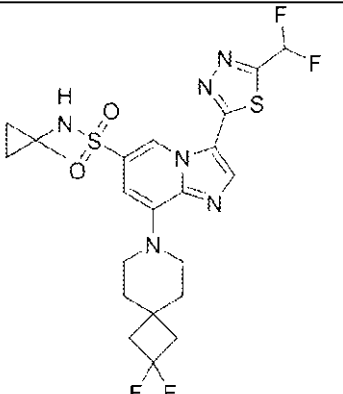
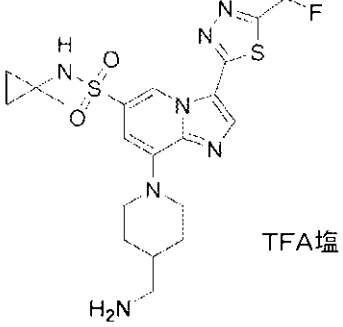
10

20

30

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
66	 FA塩	27.93	手順1	RT 0.791分(方法1): m/z 526.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.86 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.94-7.24 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.32-4.41 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.02-2.07 (m, 3H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.54-0.60 (m, 2H)
67	 FA塩	12.55	手順1	RT 0.995分(方法1): m/z 544.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.88 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.95-7.24 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.53-3.62 (m, 4H), 2.46 (t, J=12.4Hz, 4H), 1.91-2.01 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.56-0.63 (m, 2H)
68	 TFA塩	15.87	手順1に続いて 手順2(2工程 後の収率)	RT 0.776分(方法1): m/z 498.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.63 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.55-7.87 (m, 3H), 6.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.34-4.47 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.65-0.74 (m, 2H), 0.40-0.49 (m, 2H)

10

20

30

40

50

【1037】

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
69		10.27	手順6	RT 0.833分(方法1); m/z 530.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 10.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.99–7.27 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.90–0.98 (m, 2H), 0.58–0.70 (m, 2H)

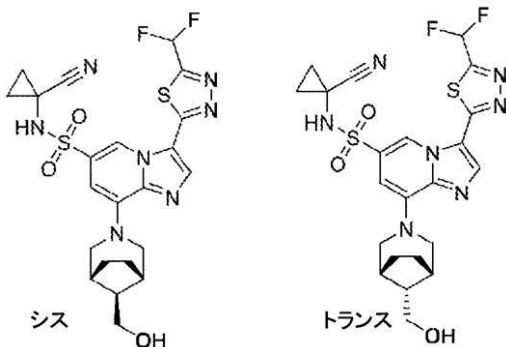
10

【1038】

化合物55は、以下の構造に従う2つの異性体を含むようである。

【1039】

【化229】



20

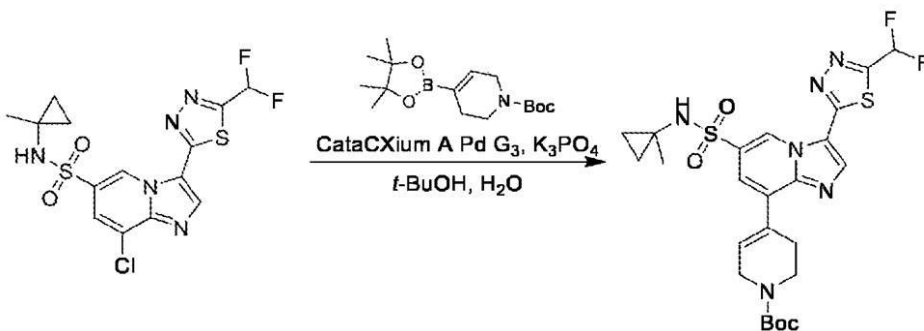
【1040】

実施例70aの調製

tert-ブチル 4-((3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1041】

【化230】



40

【1042】

n-BuOH (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (220.94 mg、714.53 μmol)、8-クロロ-3-(5

50

ー（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スルホンアミド（２００ｍｇ、４７６．３５μｍｏｌ）、Cat a C X i u m A－P d－G₃a及びK₃P O₄水溶液（１．５Ｍ、３１７．５７μＬ）の混合物を脱気し、N₂（３×）でパージし、N₂雰囲気下、６０℃で１６時間攪拌した。混合物を２０℃に冷却し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、濾過した。得られた固体をP E：E A＝３：１で２０℃にて１０分間粉碎した。濾過した後、固体を真空下で乾燥させて、１７０ｍｇの粗生成物を得た。１０ｍｇのこの粗生成物を分取H P L C（カラム：U n i s i l ３－１００ C 18 U l t r a １５０＊５０mm＊３μm；移動相：A：水中０．２２５％ギ酸、B：M e C N；B％：５４％～８４％、７分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物tert－ブチル４－（３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－（N－（１－メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－８－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２H）－カルボキシレート（６．０５ｍｇ、１０．６８μｍｏｌ、収率３８．０８％、純度１００％）を黄色固体として得た。

10

【１０４３】

R T 0．９９１分（方法１）；m/z 567．２（M+H）⁺（E S⁺）；¹H N M R（C D C l₃，４００M H z）１０．２２（d，J＝１．６H z，１H），８．２８（s，１H），７．６７（d，J＝１．６H z，１H），６．９５－７．２５（m，２H），５．１３（s，１H），４．２０－４．３０（m，２H），３．７５（t，J＝５．６H z，２H），２．７０－２．８０（m，２H），１．５２（s，９H），１．３７（s，３H），０．８６－０．９５（m，２H），０．５８－０．６４（m，２H）

20

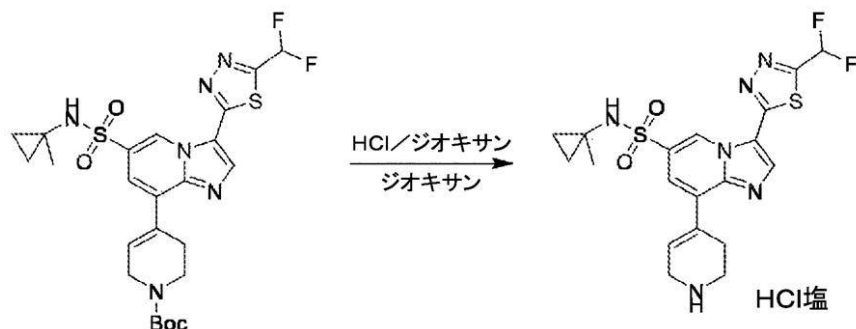
【１０４４】

実施例７０の調製

３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－N－（１－メチルシクロプロピル）－８－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スルホンアミド塩化水素

【１０４５】

【化２３１】



30

【１０４６】

D C M（２m L）中のtert－ブチル４－（３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－（N－（１－メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－８－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２H）－カルボキシレート（１５０m g、２６４．７２μm o l）の溶液に、H C l／ジオキサン（４M、２m L）を加え、混合物を２０℃で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、９０m gの粗生成物を得た。１５m gのこの粗生成物を分取H P L C（カラム：P h e n o m e n e x l u n a C 18 １５０＊２５mm＊１０μm；移動相：A：水中０．２２５％ギ酸、B：M e C N；B％：１０％～４０％、１０分）によって精製し、直接凍結乾燥させて、生成物３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－N－（１－メチルシクロプロピル）－８－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スル

40

50

ホンアミド塩化水素（3.69 mg、7.91 μmol 、収率18.94%、純度100%、HCl塩）を黄色固体として得た。

【1047】

RT 0.767分（方法1）； m/z 467.1 ($M+H$)⁺ (ES^+)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.98–7.27 (m, 2H), 5.09–5.21 (m, 1H), 3.72–3.78 (m, 2H), 3.27 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.69–2.78 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.90–0.94 (m, 2H), 0.59–0.65 (m, 2H)。

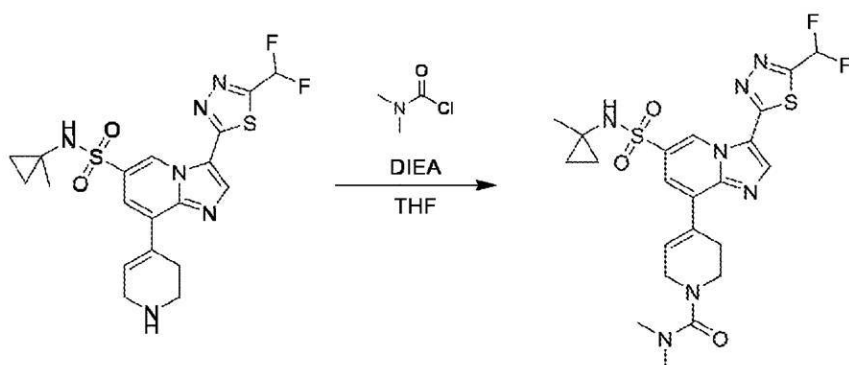
【1048】

実施例71の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【1049】

【化232】



【1050】

THF (0.5 mL) 中の3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、42.87 μmol) の溶液に、DIEA (11.08 mg、85.74 μmol 、14.93 μL) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (3.69 mg、34.30 μmol 、3.15 μL) を加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 44%~74%、7分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (3.82 mg、7.11 μmol 、収率16.57%) を白色固体として得た。

【1051】

RT 0.620分（方法3）； m/z 538.2 ($M+H$)⁺ (ES^+)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.99 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45–8.55 (m, 1H), 7.56–7.87 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.00 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 3.42–3.46 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.70–2.80 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.68–0.75 (m, 2H), 0.43–0.50 (m, 2H)

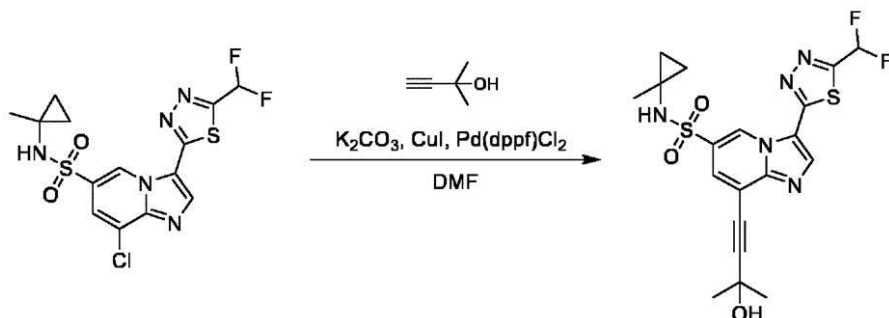
【1052】

実施例 72 の調製

3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1053】

【化233】



10

【1054】

DMF（1 mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（30 mg、71.45 μmol）の溶液に、K₂CO₃（39.50 mg、285.81 μmol）、Pd（dppf）Cl₂（5.23 mg、7.15 μmol）及びCuI（1.36 mg、7.15 μmol）を加えた。反応混合物を脱気し、N₂（3×）でパージし、続いて2-メチルブタ-3-イン-2-オール（6.61 mg、78.60 μmol、7.68 μL）を加えた。次いで、反応混合物をN₂雰囲気下、100℃で2時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮した。得られた残留物をMeOH（3 mL）で希釈し、濾過し、濾液を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：34%～64%、10分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（7.42 mg、15.87 μmol、収率22.21%、純度100%）を灰白色の固体として得た。

20

30

【1055】

RT 0.980分（方法1）；m/z 468.1（M+H）⁺（ES⁺）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）9.99（d, J=1.6 Hz, 1H），8.75（s, 1H），8.37-8.62（m, 1H），7.53-7.86（m, 2H），5.73（s, 1H），1.55（s, 6H），1.15（s, 3H），0.67-0.74（m, 2H），0.41-0.49（m, 2H）。

【1056】

実施例 73 の調製

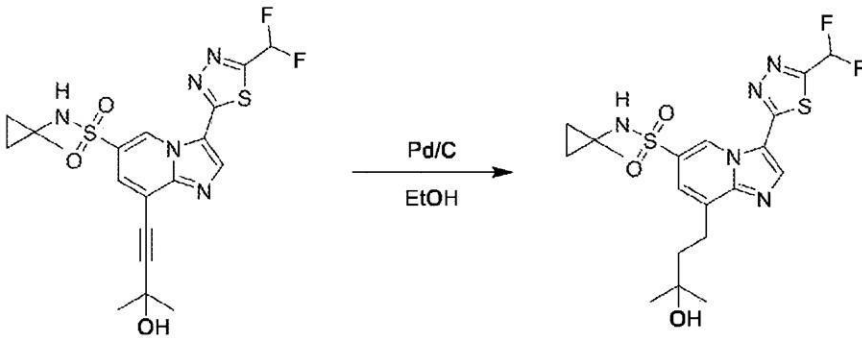
3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1057】

40

50

【化 2 3 4】



10

【1 0 5 8】

EtOH (1 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10 mg、21.39 μmol) の溶液に、 N_2 下で Pd/C (5 mg、純度 10%) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 (3 x) でパージして、 H_2 (15 psi) 下で、20°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 16%~46%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (0.89 mg、1.89 μmol 、収率 8.82%、純度 100%) を淡黄色固体として得た。

20

【1 0 5 9】

RT 0.889 分 (方法 1); m/z 472.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.16 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.105 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.55-0.63 (m, 2H)。

30

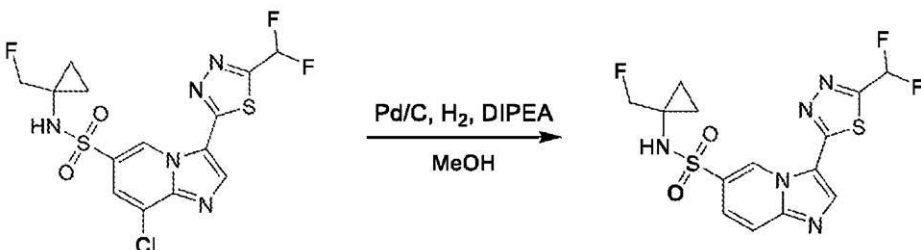
【1 0 6 0】

実施例 74 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 0 6 1】

【化 2 3 5】



40

【1 0 6 2】

MeOH (2 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ

50

〔1, 2-a〕ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、114.20 μmol) の溶液に、 N_2 下で Pd/C (25 mg、114.20 μmol 、純度 10%)、 DIEA (44.28 mg、342.59 μmol 、59.67 μL) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 (3 $\times$) でパージし、 H_2 (15 psi) 下、20 $^\circ\text{C}$ で 24 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 29%~59%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-スルホンアミド (1.31 mg、3.25 μmol 、収率 2.84%、純度 100%) を黄色固体として得た。

10

〔1063〕

RT 0.557 分 (方法 3); m/z 403.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 10.03 (s, 1H), 8.92 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.85–7.56 (m, 2H), 4.235 (d, $J=48.8$ Hz, 2H), 0.76–0.85 (m, 4H)。

〔1064〕

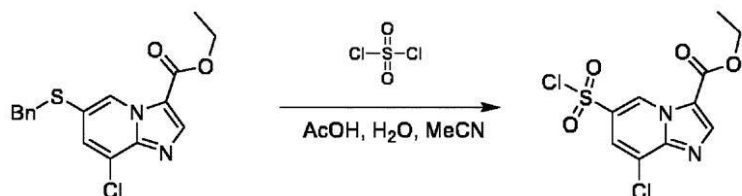
中間体 75.1 の調製

エチル 8-クロロ-6-(クロロスルホニル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート

20

〔1065〕

〔化 236〕



〔1066〕

MeCN (5 mL) 中のエチル 6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート (500 mg、1.44 mmol)、AcOH (329.80 μL 、5.77 mmol)、 H_2O (103.89 μL 、5.77 mmol) の混合物に、二塩化スルフルル (504.46 μL 、5.05 mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。混合物を 0 $^\circ\text{C}$ で 0.5 時間撹拌し、次いで、DCM (30 mL) で希釈し、氷- H_2O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下、20 $^\circ\text{C}$ で濃縮して、生成物エチル 8-クロロ-6-(クロロスルホニル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート (450 mg、1.39 mmol、収率 96.59%) を黄色油状物として得た。粗生成物を精製せずに次の工程に直接使用した。

30

〔1067〕

RT 0.724 分 (方法 1); m/z 322.7 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+)

40

〔1068〕

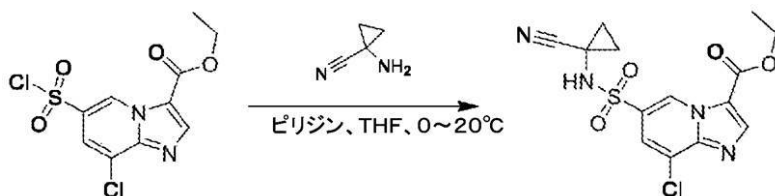
実施例 75 の調製

エチル 8-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート。

〔1069〕

50

【化 2 3 7】



【1 0 7 0】

ピリジン (561.99 μ L、6.96 mmol) 中の 1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリル (165.11 mg、1.39 mmol、HCl 塩) の混合物に、THF (5 mL) 中のエチル 8-クロロ-6-(クロロスルホニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (450 mg、1.39 mmol) を 0°C で滴下添加した。混合物を 20°C で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、H₂O (30 mL) によってクエンチし、EtOAc (30 mL、3 $\times$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、30~60% 酢酸エチル/石油エーテル@ 75 mL/分の溶離液) によって精製し、濃縮して、生成物エチル 8-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (0.3 g、813.46 μ mol、収率 58.42%) を白色固体として得た。

10

20

【1 0 7 1】

RT 0.834 分 (方法 1) ; m/z 369.0 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 9.67-9.39 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.44-4.34 (m, 5H)。

【1 0 7 2】

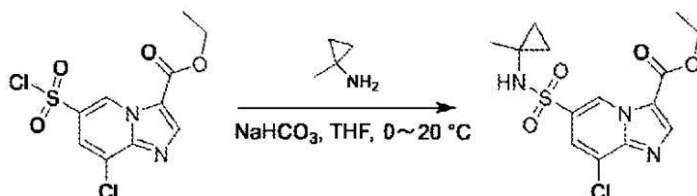
実施例 76 の調製

エチル 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート。

30

【1 0 7 3】

【化 2 3 8】



【1 0 7 4】

NaHCO₃ (水溶液、飽和、30 mL) 中の 1-メチルシクロプロパン-1-アミン (1.20 g、11.14 mmol、HCl 塩) の溶液に、THF (15 mL) 中のエチル 8-クロロ-6-(クロロスルホニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1.8 g、5.57 mmol) を 0°C で滴下添加した。混合物を 15°C で 2 時間攪拌し、次いで H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL、3 $\times$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、25~40% 酢酸エチル/石油エーテル@ 100 mL/分の溶離液) によって精製し、濃縮して、生成物エチル 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スル

40

50

ファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (0.6 g、1.68 mmol、収率 30.10%) を白色固体として得た。

【1075】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85–7.95 (m, 1H), 4.41 (q, 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.65–0.74 (m, 2H), 0.40–0.52 (m, 2H)。

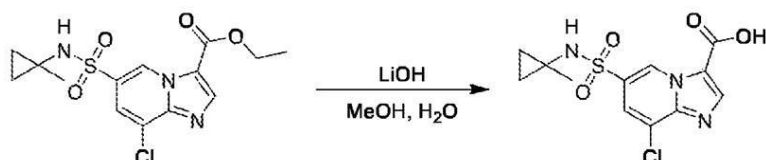
【1076】

中間体 77.1 の調製

8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸

【1077】

【化239】



【1078】

MeOH (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 中のエチル 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (400 mg、1.12 mmol) の溶液に、LiOH (160.63 mg、6.71 mmol) を一度に加えた。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液により pH = 4 まで酸性化した。白色沈殿物を濾過し、回収し、減圧下で乾燥させて、生成物 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (280 mg、679.28 μmol、収率 60.76%、純度 80%) を黄色固体として得た。

【1079】

RT 0.559 分 (方法 1) ; m/z 330.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.64–0.73 (m, 2H), 0.41–0.50 (m, 2H)。

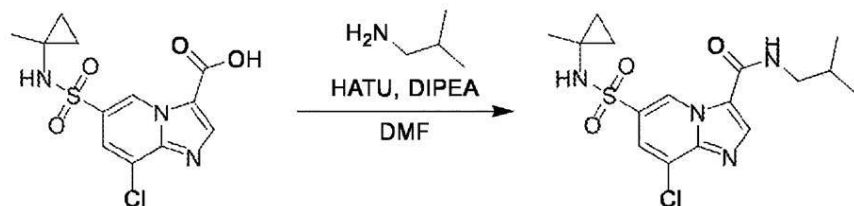
【1080】

実施例 77 の調製

8-クロロ-N-イソブチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド

【1081】

【化240】



【1082】

DMF (1 mL) 中の 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (40 mg、121.30 μmol) の混合物に、HATU (55.35 mg、145.56 μmol) 及び DIPEA (31.35 mg、242.60 μmol) を加えた。混合物を 15℃ で 10 分間攪拌

した。次いで、2-メチルプロパン-1-アミン（17.74 mg、242.60 μmol ）を加え、混合物を15℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O （30 mL）でクエンチし、 EtOAc （30 mL、3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC（ SiO_2 、石油エーテル： EtOAc ＝0：1）によって精製して、生成物8-クロロ-N-イソブチル-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（45 mg、116.92 μmol 、収率96.39%）を白色固体として得た。

【1083】

^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz）：9.96（d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H）, 8.78（t, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H）, 8.53（s, 1H）, 8.44（s, 1H）, 7.80（s, 1H）, 3.15（t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H）, 1.76–1.93（m, 1H）, 1.14（s, 3H）, 0.93（d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H）, 0.68（s, 2H）, 0.41–0.53（m, 2H）。

10

【1084】

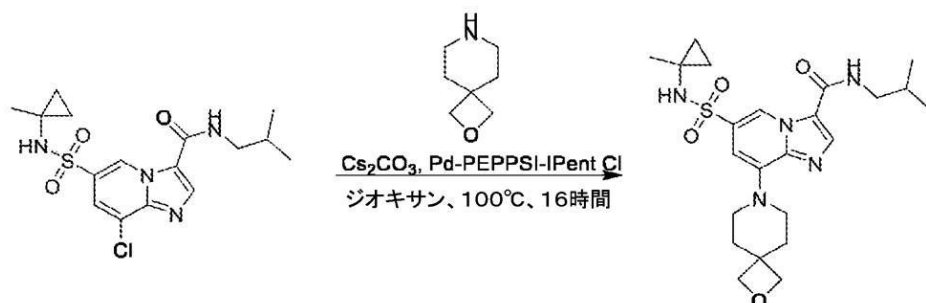
実施例78の調製

N-イソブチル-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）-8-（2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【1085】

20

【化241】



30

【1086】

ジオキサン（0.5 mL）中の2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン（13.22 mg、103.93 μmol ）の溶液に、グローブボックス中で8-クロロ-N-イソブチル-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（20 mg、51.96 μmol ）、 Cs_2CO_3 （33.86 mg、103.93 μmol ）及びPd-PEPPSI-IPent Cl-オーピコリン（2.24 mg、2.60 μmol ）を加えた。混合物を90℃で16時間、グローブボックスの外でAr下で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をMeOH（3 mL）で希釈し、濾過し、濾液を分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：31%～61%、7分）により精製して、直接凍結乾燥させて、生成物N-イソブチル-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）-8-（2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（0.53 mg、1.10 μmol 、収率2.12%、純度99%）を灰白色の固体として得た。

40

【1087】

RT 0.867分（方法1）； m/z 476.2（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）（ESI⁺）； ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz）：9.58（s, 1H）, 8.65（t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H）, 8.36（s, 1H）, 8.25（s, 1H）, 6.85（s, 1H）, 4.39（s, 4H）, 3.47–3.51（m, 4H）, 3.08–3.15（

50

m, 2 H), 1.94–2.00 (m, 4 H), 1.79–1.90 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.61–0.71 (m, 2 H), 0.37–0.45 (m, 2 H)。

【1088】

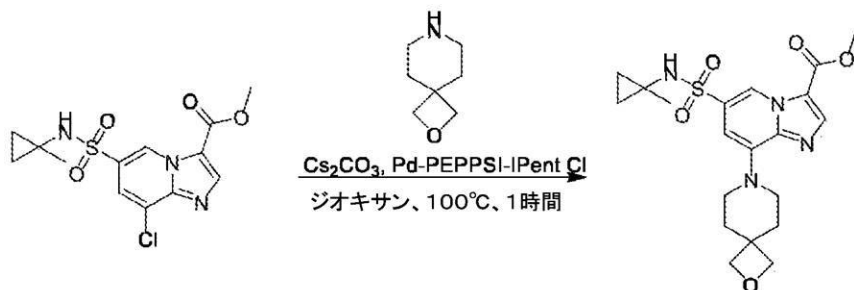
実施例79の調製

メチル6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1089】

【化242】

10



【1090】

20

ジオキサン(0.5 mL)中のメチル8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(30 mg、87.26 μmol)、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン(31.57 mg、130.90 μmol 、TFA塩)、 Cs_2CO_3 (85.30 mg、261.79 μmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン(3.75 mg、4.36 μmol)の混合物を脱気し、 N_2 (3×)でパージした。反応混合物を N_2 雰囲気下、100°Cで12時間攪拌し、次いで室温に冷却し、 H_2O (30 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL、2×)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL、2×)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を分取TLC(SiO_2 、石油エーテル/EtOAc=2/1)によって精製して、生成物メチル6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(16 mg、36.82 μmol 、収率42.20%)を黄色固体として得た。

30

【1091】

RT 0.834分(方法1); m/z 435.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.45 (s, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.38–3.46 (m, 4 H), 2.01–2.13 (m, 4 H), 1.24 (s, 3 H), 0.73–0.81 (m, 2 H), 0.45–0.51 (m, 2 H)

40

【1092】

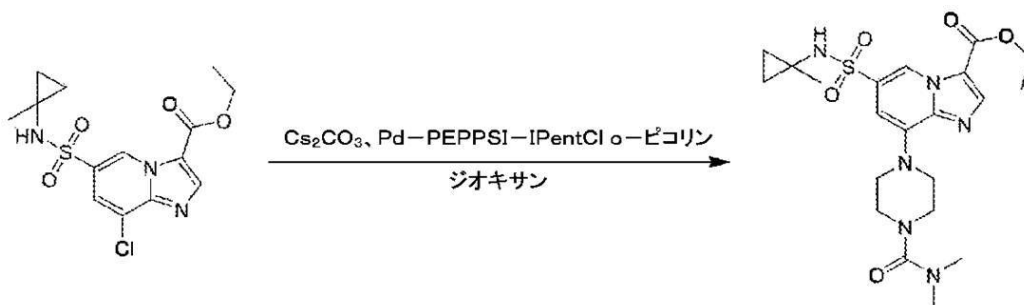
実施例80の調製

エチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1093】

50

【化 2 4 3】



10

【1094】

ジオキサン (1 mL) 中の N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (131.81 mg、838.43 μmol) の溶液に、エチル 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (100 mg、279.48 μmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (12.03 mg、13.97 μmol)、Cs₂CO₃ (182.12 mg、558.95 μmol) をグローブボックス中で加えた。混合物を、Ar₂下、グローブボックスの外側で 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を冷水 (50 mL) によってクエンチし、EtOAc (50 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (SiO₂、DCM/MeOH=15/1) により精製して、生成物エチル 8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (100 mg、188.06 μmol 、収率 67.29%、純度 90%) を褐色油状物として得た。

20

【1095】

RT 0.845 分 (方法 1) ; m/z 479.3 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.47-3.42 (q, 2H), 3.61-3.60 (m, 4H), 3.53-3.52 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.44 (t, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)。

30

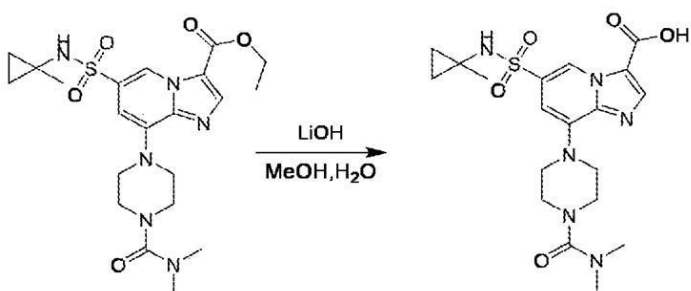
【1096】

中間体 81.1 の調製

8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸。

【1097】

【化 2 4 4】



40

【1098】

MeOH (0.1 mL)、H₂O (0.02 mL) 中のエチル 8-(4-(ジメチルカル

50

ルバモイル) ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(10mg、18.81 μ mol)の溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O(2.37mg、56.42 μ mol)を加えた。混合物を20℃で3時間攪拌した。次いで、反応物のpHを1M塩酸水溶液で1~2に調整し、溶液をEtOAc(10mL、3 $\times$)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム:Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:20%~50%、7分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(3.45mg、7.66 μ mol、収率40.72%、純度100%)を黄色固体として得た。

10

【1099】

RT0.794分(方法1);m/z451.0(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):9.64(s,1H),8.24-8.20(m,1H),8.23(s,1H),8.04(s,1H),6.84(s,1H),3.56-3.55(m,4H),3.30-3.33(m,4H),2.79(s,6H),1.10(s,3H),0.69-0.66(m,2H),0.43-0.40(m,2H)。

20

【1100】

実施例81の調製

メチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1101】

【化245】



30

【1102】

MeOH(0.15mL)及びトルエン(0.5mL)中の8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(10mg、22.20 μ mol)の溶液に、TMSCHN₂(2M、22.20 μ L)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム:Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:28%~58%、7分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物メチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(5.36mg、11.54 μ mol、収率51.98%、純度100%)を黄色ガム状物として得た。

40

【1103】

RT0.856分(方法1);m/z465.0(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(CDCl₃,400MHz):9.52(s,1H),8.26(s,1H),6

50

. 93 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.52–3.51 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.86–0.83 (m, 2H), 0.56–0.53 (m, 2H)。

【1104】

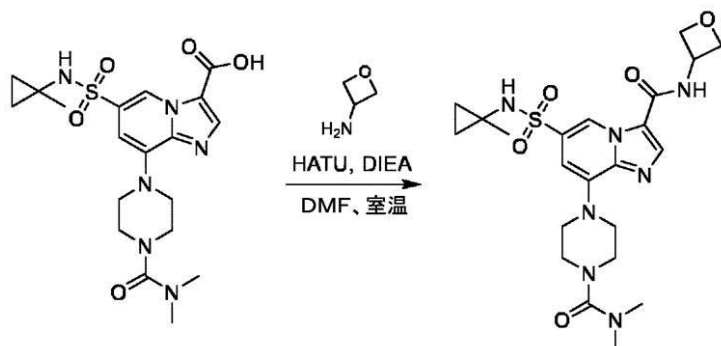
実施例82の調製

8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【1105】

【化246】

10



20

【1106】

DMF (0.5 mL) 中の 8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (20 mg、44.39 μmol)、オキセタン-3-アミン (3.89 mg、53.27 μmol) の混合物に、DIEA (8.61 mg、66.59 μmol、11.60 μL) 及び HATU (25.32 mg、66.59 μmol) を加えた。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25 mm×10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 20%~50%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (5.89 mg、11.32 μmol、収率 25.50%、純度 97.180%) を淡黄色固体として得た。

30

【1107】

RT 0.770 分 (方法 1); m/z 506.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 9.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.89 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.01–5.12 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.62 (t, J=6.48 Hz, 2H), 3.53–3.60 (m, 4H), 3.30–3.34 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.61–0.71 (m, 2H), 0.36–0.46 (m, 2H)

40

【1108】

以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する実施例と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体あるいは実施例から出発して調製した。

【1109】

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
83		18.9% (2 工程後の収 率)	手順4に続い て手順1	RT 0.6 24分(方 法1):m/ z489.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz):9.72(s, 1H , 9.45-9.10(m, 1 H), 8.75-8.62(m, 1H), 8.35(s, 1H), 6 .88(s, 1H), 3.67-3 .55(m, 4H), 3.50- 3.38(m, 6H), 2.80(s, 6H), 1.46-1.39(m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.18(t, J= 7.2Hz, 3H)。
84		1.28% (2 工程後の収 率)	手順4に続い て手順1	RT 0.6 00分(方 法1):m/ z531.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz):9.00(s, 1 H), 8.06(s, 1H), 6. 86(s, 1H), 3.97-3. 45(m, 16H), 2.80(s , 6H), 1.38-1.44(m, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H)
85		2.80% (2 工程後の収 率)	手順4に続い て手順1	RT 0.6 22分(方 法1):m/ z503.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz):9.32(s, 1 H), 9.16(s, 1H), 7. 96-8.19(m, 1H), 6 .86(d, J=1.2Hz, 1H , 3.55-3.65(m, 6 H), 3.34-3.37(m, 4H), 3.08-3.25(m , 3H), 2.80(s, 6H), 1.42-1.51(m, 2H) , 1.32-1.39(m, 2H , 1.19-1.25(m, 3 H)。
86		2.44% (2 工程後の収 率)	手順4に続い て手順1	RT 0.7 89分(方 法1):m/ z500.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz):9.65(d, J =1.6Hz, 1H), 9.39 -9.47(m, 1H), 9.3 6(s, 1H), 8.42(s, 1 H), 6.93(s, 1H), 4. 41(d, J=5.2Hz, 2H) , 3.61(d, J=2.0Hz, 4H), 3.28(d, J=1.0 Hz, 4H), 2.80(s, 6H , 1.40-1.53(m, 2 H), 1.26-1.39(m, 2H)

10

20

30

【1110】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
87		5.76% (3 工程後の収 率)	手順4、次い で手順1、続 いて手順11	RT 0.6 35分(方 法1); m/ z 499.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.64(s, 1 H), 9.15(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.36(s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.58(s, 4H), 3.34(s, 4H), 3.20 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.80(s, 6H), 1.31- 1.40(m, 2H), 1.23- 1.31(m, 2H)。
88		17.14% (3 工程後の収 率)	手順1、次い で手順9、続 いて手順5	RT 0.4 73分(方 法1); m/ z 495.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.52(d, J =1.6 Hz, 1H), 9.34 -9.41(m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28(s, 1 H), 6.89(d, J=1.2 Hz, 1H), 4.34-4.44(m, 6H), 3.45-3.54 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 4H), 1.09(s, 3 H), 0.63-0.70(m, 2H), 0.36-0.45(m, 2H)
89		17.75% (3 工程後の収 率)	手順1、次い で手順9、続 いて手順5	RT 0.7 01分(方 法1); m/ z 519.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.68(d, J=1.6 Hz, 1H), 9.35-9.63 (m, 1H), 8.56(s, 1 H), 8.29-8.46(m, 1H), 6.88(d, J=1.6 Hz, 1H), 4.90-5.02 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.48-3.55 (m, 4H), 2.89(s, 6H), 2.74(s, 3H), 1.31(s, 3H), 0.82-0.87(m, 2H), 0.50- 0.56(m, 2H)

10

20

30

【 1 1 1 1 】

40

50

Cpd 番号	構造	収率(%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
90		10.84%(3工程後の収率)	手順1、次いで手順9、続いて手順5	RT 0.807分(方法1); m/z 520.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)。	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400 MHz): 9.22(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.87(d, J=1.6 Hz, 1H), 5.53-5.48(m, 1H), 5.02(s, 1H), 4.98-4.92(m, 2H), 4.89-4.84(m, 2H), 3.61-3.59(m, 4H), 3.53-3.51(m, 4H), 3.42(s, 3H), 2.90(s, 6H), 1.32(s, 3H), 0.88-0.85(m, 2H), 0.58-0.55(m, 2H)。
91		69.95%(3工程後の収率)	手順1、次いで手順9、続いて手順5	RT 0.567分(方法3); m/z 504.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)。	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9.60(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.78(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.25(s, 1H), 6.87(d, J=1.6 Hz, 1H), 4.50-4.40(m, 1H), 3.57-3.55(m, 4H), 3.32-3.30(m, 4H), 2.79(s, 6H), 2.31-2.21(m, 2H), 2.13-2.07(m, 2H), 1.75-1.68(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.68-0.65(m, 2H), 0.43-0.40(m, 2H)。
92		41.72%(3工程後の収率)	手順1、次いで手順9、続いて手順5	RT 0.846分(方法1); m/z 522.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)。	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9.59(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.85(d, J=7.2 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.88(d, J=1.6 Hz, 1H), 5.01-4.80(m, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.57-3.55(m, 4H), 3.34-3.32(m, 4H), 2.80(s, 6H), 2.54-2.50(m, 4H), 1.09(s, 3H), 0.68-0.65(m, 2H), 0.43-0.40(m, 2H)。

10

20

30

40

50

【 1 1 1 2 】

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
93		21.11% (3工程後の収率)	手順1、次いで手順9、続いて手順5	RT 0.533分(方法3); m/z 534.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 9.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.56-3.55 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H)
94		39.4% (3工程後の収率)	手順1、次いで手順9、続いて手順5	RT 0.537分(方法3); m/z 508.4 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 9.63 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.80-8.67 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.89 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H)
95		44.85%	手順1	RT 0.919分(方法1); m/z 479.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)

10

20

30

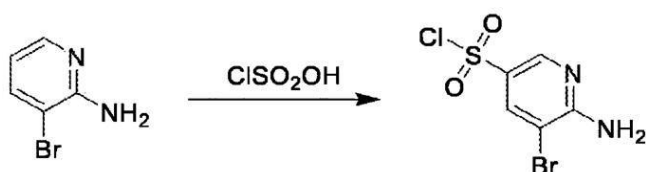
【1113】

中間体96.1の調製

6-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-3-スルホニルクロリド

【1114】

【化247】



40

【1115】

2つのバッチを並行して行い、後処理のために合わせた。

【1116】

スルフロクロリド酸 (67.35 g、578.00 mmol、38.49 mL) 中の 3-ブロモピリジン-2-アミン (10 g、57.80 mmol) の溶液を 140℃で 1 時

50

間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、氷水 (500 mL) に注いだ。得られた混合物 (2つのバッチを一緒に合わせた) を濾過した。固体を回収し、減圧下で乾燥させ、石油エーテル: EtOAc (1:1, 100 mL) によって 20℃ で 2 時間粉碎した。次いで、混合物を濾過し、固体を回収し、続いて減圧下で乾燥させた。粗化合物を HCl/ジオキサン (4 N、110 mL) により 20℃ で 1 時間粉碎して、濾過後、生成物 6-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-3-スルホニルクロリド (26.5 g、97.11 mmol、収率 72.91%、純度 99.5%) を白色固体として得た。

【1117】

RT 0.817 分 (方法 1); m/z 272.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H)、8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H)。

10

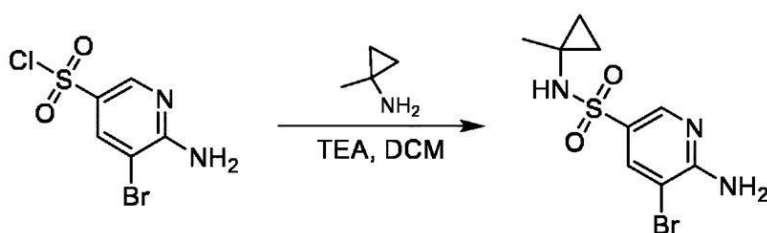
【1118】

中間体 96.2 の調製

6-アミノ-5-ブロモ-N-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-スルホンアミド

【1119】

【化248】



20

【1120】

2つのバッチを並行して行い、後処理のために合わせた。

【1121】

0℃ で、DCM (130 mL) 中の 6-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-3-スルホニルクロリド (12.9 g、47.51 mmol) の混合物に、TEA (14.42 g、142.53 mmol、19.84 mL)、続いて 1-メチルシクロプロパン-1-アミン (5.62 g、52.26 mmol、HCl 塩) を少しずつ加えた。反応混合物を 15℃ で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物 (2 バッチに由来する) をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 4/5) によって精製して、生成物 6-アミノ-5-ブロモ-N-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-スルホンアミド (22 g、68.19 mmol、収率 71.76%、純度 94.9%) を白色固体として得た。

30

【1122】

RT 0.735 分 (方法 1); m/z 305.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.27 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.92 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.16 (br, 2H)、1.09 (s, 3H)、0.62 (t, J=4.8 Hz, 2H)、0.40 (t, J=5.2 Hz, 2H)。

40

【1123】

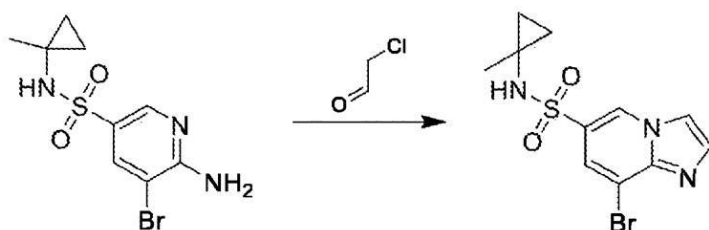
中間体 96.3 の調製

8-ブロモ-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1124】

50

【化 2 4 9】



【1 1 2 5】

2-クロロアセトアルデヒド／H₂O（260.27g、1.33mol、213.34mL、純度40%）中の6-アミノ-5-ブromo-N-（1-メチルシクロプロピル）ピリジン-3-スルホンアミド（12g、39.19mmol）の混合物を100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、H₂O（300mL）で希釈した。混合物をEtOAc（200mL、3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（400mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～4／5）により精製して、生成物8-ブromo-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（12.9g、39.07mmol、収率99.68%、純度100%）を白色固体として得た。

【1 1 2 6】

RT0.628分（方法1）；m/z329.9（M+H）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz）：9.25（d，J＝1.6Hz，1H），8.32（s，1H），8.25（d，J＝1.2Hz，1H），7.77（d，J＝1.2Hz，1H），7.73（d，J＝1.6Hz，1H），1.13（s，3H），0.67（t，J＝4.8Hz，2H），0.44（t，J＝5.2Hz，2H）。

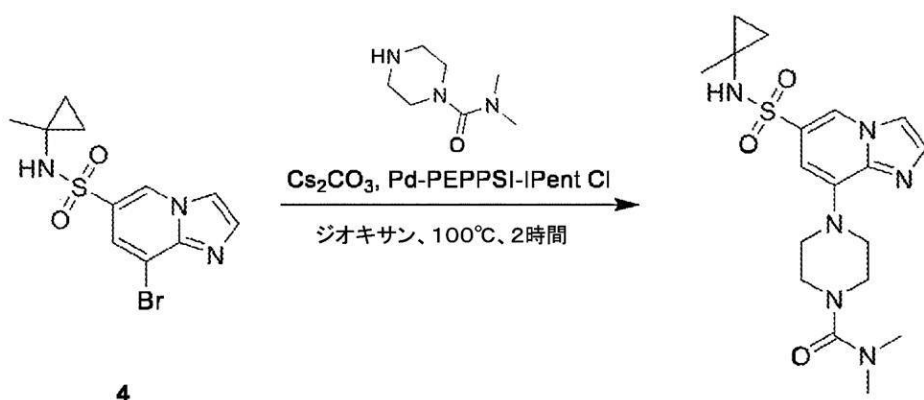
【1 1 2 7】

中間体96.4の調製

N，N-ジメチル-4-（6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド

【1 1 2 8】

【化 2 5 0】



【1 1 2 9】

ジオキサン（5mL）中のN，N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（476.11mg、3.03mmol）の溶液に、グローブボックス中で8-ブromo-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（0.5g、1.51mmol）、Cs₂CO₃（986.73mg、3.03mmol）及びPd-PEPPSI-IPent Cl（65.15mg、75.71μmol）を加えた。次いで、混合物を、Ar下、グローブボックスの外側で100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O（50mL）でクエンチし、EtOAc（50mL；3

x) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、60~100% 酢酸エチル/石油@75 mL/分の溶離液) によって精製して、生成物 N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド (0.3 g、738.00 μmol 、収率 48.74%) を褐色固体として得た。

【1130】

RT 0.716 分 (方法 1) ; m/z 407.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.37-0.44 (m, 2H)。

10

【1131】

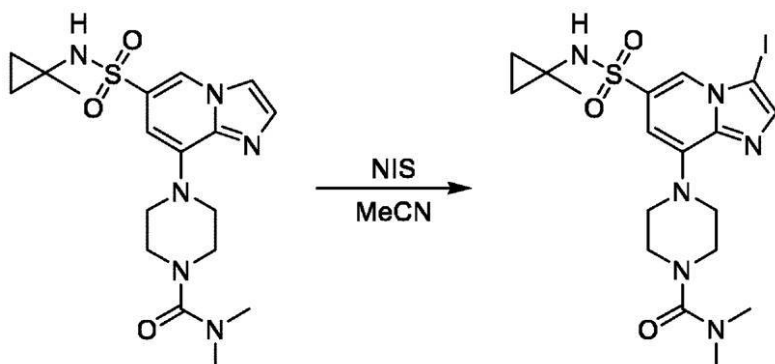
中間体 96.5 の調製

4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1132】

20

【化251】



30

【1133】

MeCN (30 mL) 中の N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド (2.75 g、6.77 mmol) の溶液に、MeCN (20 mL) 中の NIS (1.67 g、7.44 mmol) の溶液を 0°C で加えた。反応混合物を 15°C で 0.5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*40 mm*15 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 37%~67%、10 分) により精製して不純生成物を得、これを更にフラッシュシリカゲルカラム (ISCO (登録商標) ; 24 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、50~100% 酢酸エチル/石油エーテル勾配@45 mL/分の溶離液) により精製して、生成物 4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.1 g、3.94 mmol、収率 58.31%、純度 100%) を灰白色固体として得た。

40

【1134】

RT 0.673 分 (方法 1) ; m/z 533.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.44 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.70-3.55 (m

50

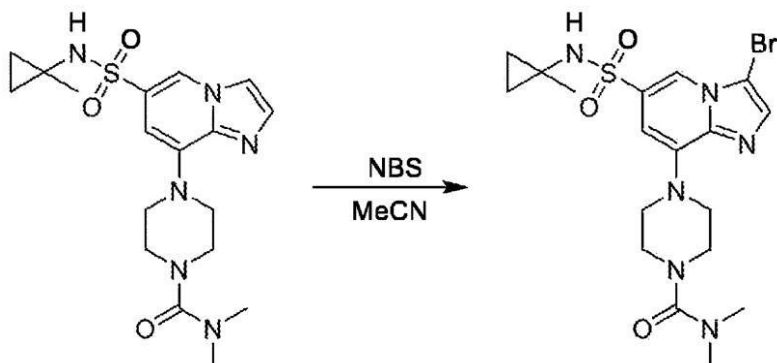
, 4 H), 3.54–3.45 (m, 4 H), 2.89 (s, 6 H), 1.32 (s, 3 H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 0.56 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)
【1135】

中間体 96.6 の調製

4-(3-ブromo-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1136】

【化252】



10

20

【1137】

中間体 96.2 を一般的な手順 3 に従って調製し、29.86%の収率で得た。

【1138】

RT 0.759 分 (方法 1); m/z 487.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.33 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 3.33 (s, 4 H), 2.80 (s, 6 H), 1.12 (s, 3 H), 0.61–0.72 (m, 2 H), 0.39–0.47 (m, 2 H)。

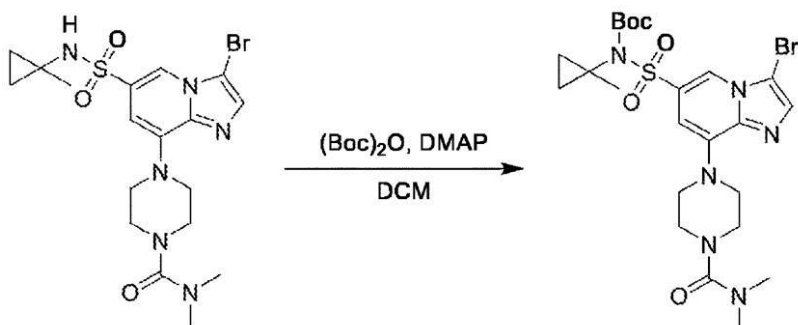
【1139】

中間体 96.7 の調製

tert-ブチル((3-ブromo-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1140】

【化253】



30

40

【1141】

DCM (1.5 mL) 中の 4-(3-ブromo-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (100 mg、206.02 μmol) の混合物に、Boc₂O (67.44 mg、309.03 μmol、70.99 μL) 及び DMAP (5.

50

0.3 mg、41.20 μmol) を順に加えた。反応混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC (SiO_2 、PE:EA=0:1) により精製して、生成物tert-ブチル((3-ブromo-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート(71 mg、119.43 μmol 、収率57.97%、純度98.49%)を無色油状物として得た。

【1142】

RT 0.811分(方法1); m/z 585.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.12–0.94 (m, 4H)。

10

【1143】

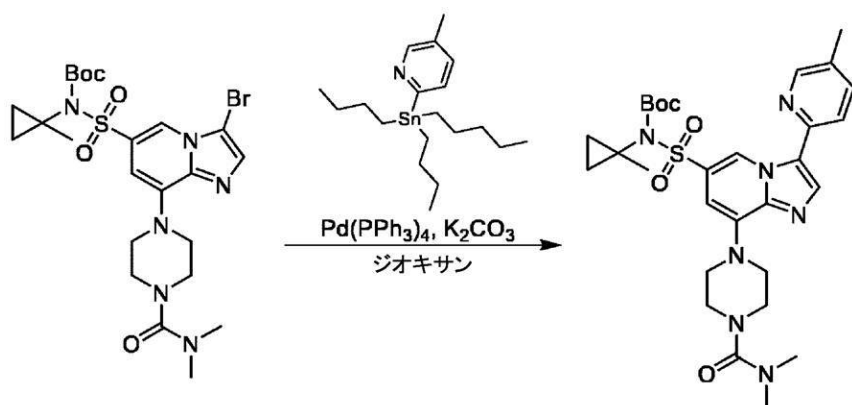
中間体96.8の調製

tert-ブチル((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-メチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1144】

【化254】

20



30

【1145】

ジオキサン(1 mL)中のtert-ブチル((3-ブromo-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート(12 mg、20.49 μmol)の溶液に、2-(ジブチル(ペンチル)スタニル)-5-メチルピリジン(23.50 mg、61.48 μmol)、 K_2CO_3 (5.67 mg、40.99 μmol)及びPd(PPh_3)₄(2.37 mg、2.05 μmol)を順次加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3×)でパージし、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150×25 mm×10 μm ; 移動相: A: 水中0.225%ギ酸、B: MeCN; B%: 58%~88%、10分)により精製して、生成物tert-ブチル((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-メチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート(12 mg、20.08 μmol 、収率97.96%、純度100%)を灰白色固体として得た。

40

【1146】

RT 1.003分(方法1); m/z 598.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 10.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.58

50

(dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.65–3.50 (m, 8H), 2.90 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.25–1.24 (m, 2H), 1.10–0.95 (m, 2H)。

【1147】

実施例 96 の調製

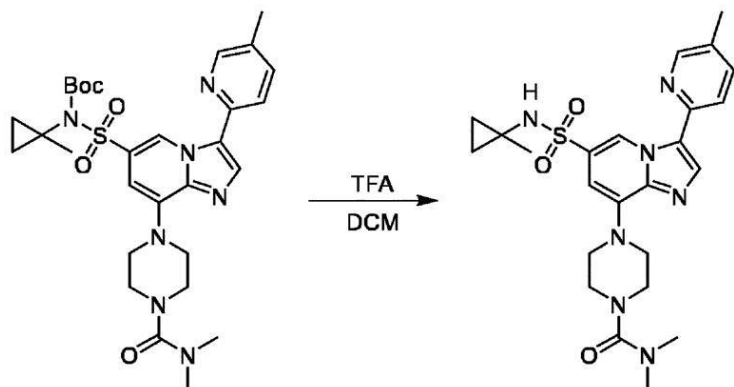
N, N-ジメチル- (6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) -3- (5-メチルピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド

【1148】

10

【化255】

20



【1149】

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル ((8- (4- (ジメチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル) -3- (5-メチルピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) スルホニル) (1-メチルシクロプロピル) カルバメート (12 mg、20.08 μmol) の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol) を加えた。反応混合物を 15 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 35% ~ 65%、9 分) により精製して、生成物 N, N-ジメチル-4- (6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) -3- (5-メチルピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド (1.63 mg、3.26 μmol 、収率 16.24%、純度 99.55%) を灰白色固体として得た。

30

【1150】

RT 0.692 分 (方法 1); m/z 498.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.18 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.0 (s, 1H), 3.65–3.55 (m, 4H), 3.55–3.48 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 0.56 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H)。

40

【1151】

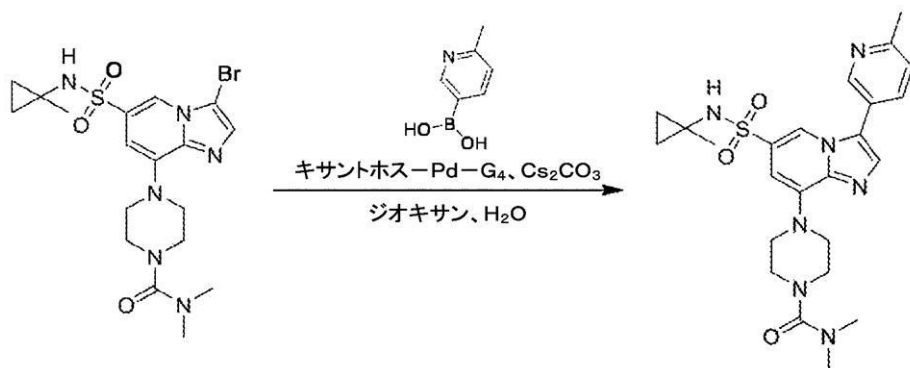
実施例 97 の調製

N, N-ジメチル-4- (6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) -3- (6-メチルピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド

【1152】

50

【化 2 5 6】



10

【1153】

ジオキサン (1.5 mL) 及び H_2O (0.3 mL) 中の 4-(3-ブロモ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (15 mg、30.90 μmol)、(6-メチル-3-ピリジル)ボロン酸 (8.46 mg、61.81 μmol) 及び Cs_2CO_3 (20.14 mg、61.81 μmol) の溶液に、キサントホス Pd G4 (5.95 mg、6.18 μmol) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3 ×) でパージし、80℃で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 19% - 49%; 10 分) により精製し、生成物 N,N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (6.93 mg、13.79 μmol 、収率 44.62%、純度 99.01%) を白色固体として得た。

20

【1154】

RT 0.722 分 (方法 1); m/z 498.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.58-3.48 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.82 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.53 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)。

30

【1155】

実施例 98 の調製

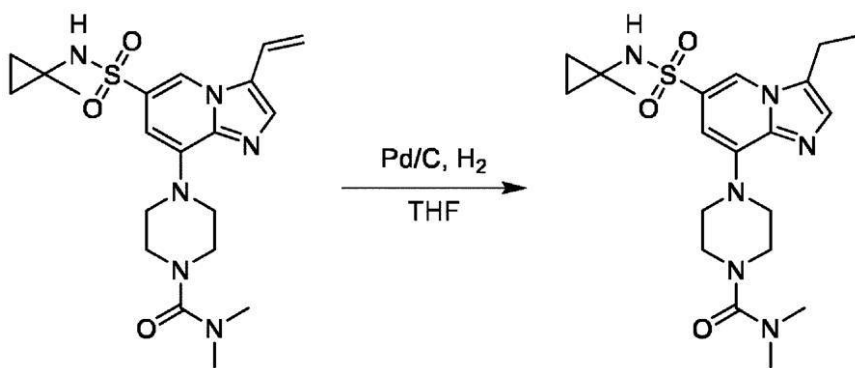
4-(3-エチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1156】

40

50

【化 2 5 7】



10

【1 1 5 7】

THF (2 mL) 中の N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (5 mg、11.56 μmol) の溶液に、N₂ 下で Pd/C (2 mg、純度 10%) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ (3×) でパージした。混合物を、H₂ (15 psi) 下、20℃で3時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 18%~48%、10分) により精製して、生成物 4-(3-エチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.98 mg、6.86 μmol、収率 59.32%、純度 100%) を灰白色固体として得た。

20

【1 1 5 8】

RT 0.663 分 (方法 1); m/z 435.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.61 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.60-3.47 (m, 4H), 2.95-2.80 (s, 8H), 1.42 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 0.52 (t, J=5.2 Hz, 2H)。

30

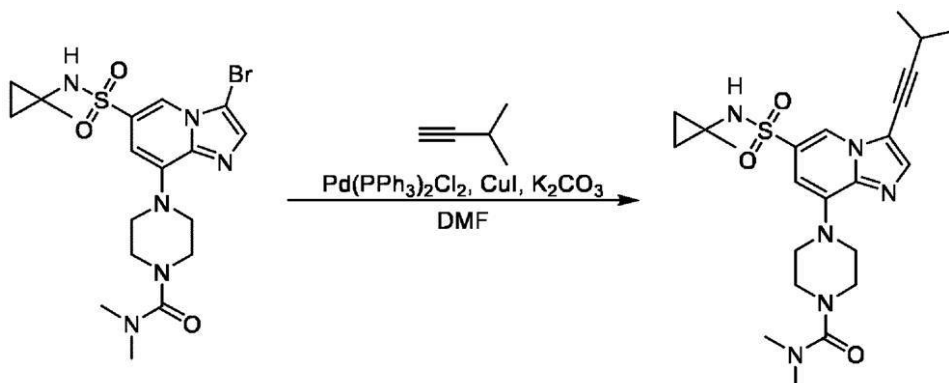
【1 1 5 9】

実施例 99 の調製

N, N-ジメチル-(3-(3-メチルブター-1-イン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1 1 6 0】

【化 2 5 8】



40

【1 1 6 1】

50

DMF (1.5 mL) 中の 4-(3-ブromo-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (15 mg、30.90 μmol) の溶液に、CuI (588.54 μg 、3.09 μmol)、 K_2CO_3 (17.08 mg、123.61 μmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.17 mg、3.09 μmol) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3 $\times$) でパージした。次いで、3-メチルブター-1-イン (2.32 mg、33.99 μmol 、3.48 μL) を、注入シリンジを通して混合物に加えた。反応混合物を N_2 雰囲気下、110 $^\circ\text{C}$ で 16 時間攪拌し、次いで水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (5 mL、3 $\times$) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 48%~78%、7 分) により精製して、生成物 N,N-ジメチル-4-(3-(3-メチルブター-1-イン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (3.35 mg、7.09 μmol 、収率 22.94%、純度 100%) を灰白色の固体として得た。

10

【1162】

RT 0.849 分 (方法 1); m/z 473.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.67 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.86 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.55 (t, $J=5.2$ Hz, 2H)。

20

【1163】

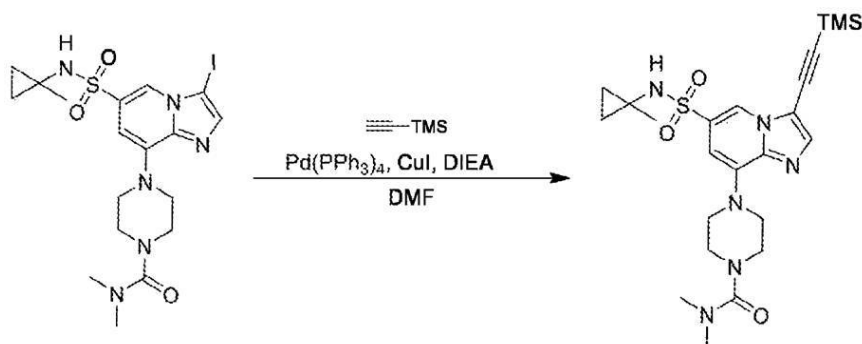
中間体 100.1 の調製

N,N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1164】

30

【化 259】



40

【1165】

DMF (2 mL) 中の 4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (15 mg、28.17 μmol) の溶液に、CuI (1.61 mg、8.45 μmol)、DIPEA (5.46 mg、42.26 μmol 、7.36 μL) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.63 mg、1.41 μmol) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3 $\times$) でパージした。次いで、エチニルトリメチルシラン (3.32 mg、33.81 μmol 、4.68 μL) を、注入シリンジを通して混合物に加えた。混合物を 80 $^\circ\text{C}$ で 4 時間、 N_2 下で攪拌し、次いで、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc

50

c (10 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 54%~84%、10分) により精製して、生成物 N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (12 mg、20.29 μmol 、収率 72.02%、純度 85%) を褐色固体として得た。

【1166】

RT 0.938 分 (方法 1); m/z 503.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.52 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

10

【1167】

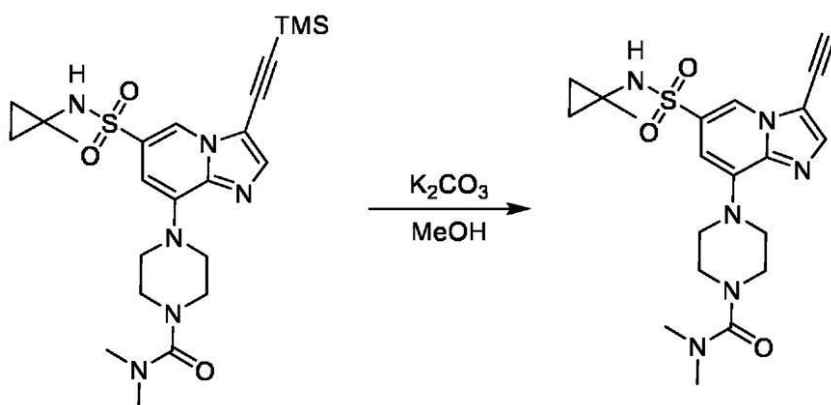
実施例 100 の調製

4-(3-エチニル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

20

【1168】

【化 260】



30

【1169】

MeOH (0.5 mL) 中の N, N-ジメチルアミノ-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (6 mg、11.94 μmol) の溶液に、 K_2CO_3 (4.95 mg、35.81 μmol) を加えた。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm ; 移動相: A: 水中 NH_4HCO_3 の 10 mM 水溶液; B: MeCN; B%: 32%-62%; 8分) により精製して、生成物 4-(3-エチニル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (0.65 mg、1.51 μmol 、収率 12.65%、純度 100%) を灰白色のガム状物として得た。

40

【1170】

RT 0.814 分 (方法 1); m/z 431.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.56 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.85 (s, 1H),

50

3.70-3.60 (m, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.85 (t, J=5.6 Hz, 2H), 0.56 (t, J=6.0 Hz, 2H)。

【1171】

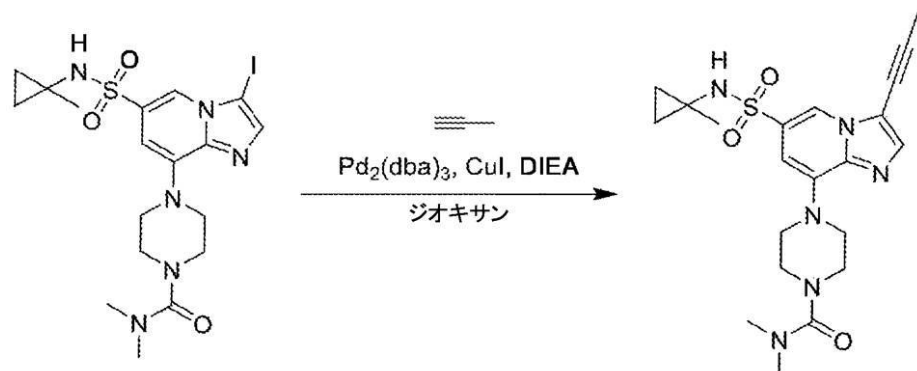
実施例101の調製

N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1172】

【化261】

10



20

【1173】

ジオキサン (2 mL) 中の 4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (20 mg、37.57 μmol) の溶液に、CuI (715.44 μg、3.76 μmol)、TEA (727.00 mg、7.18 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (3.44 mg、3.76 μmol) を加えた。反応混合物を脱気し、N₂ (3×) でパージした。次いで、プロパー1-イン (THF 中 1 M、45.08 μL) を加えた。反応混合物を N₂ 下、20℃ で 16 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、EA (10 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 42%~72%; 10 分) により精製し、生成物 N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (15 mg、33.74 μmol、収率 89.82%、純度 100%) を白色固体として得た。

30

【1174】

RT 0.825 分 (方法 1); m/z 445.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.54 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.67 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.84 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.55 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

40

【1175】

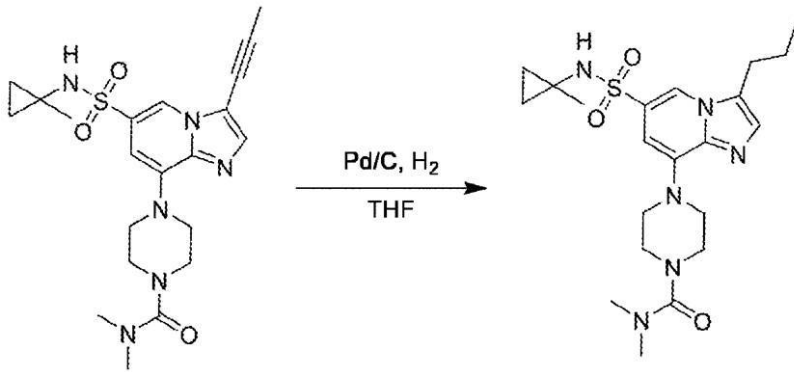
実施例102の調製

N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1176】

50

【化 2 6 2】



10

【1 1 7 7】

THF (2 mL) 中の N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (8 mg、18.00 μmol) の溶液に、 N_2 下で Pd/C (4 mg、純度 10%) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 (3 $\times$) でパージした。混合物を、 H_2 (15 psi) 下、20 $^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: MeCN; B%: 25%~55%; 10 分) により精製して、生成物 N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-プロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (4.05 mg、9.03 μmol 、収率 50.17%、純度 100%) を灰白色固体として得た。

20

【1 1 7 8】

RT 0.746 分 (方法 1); m/z 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.23 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.84 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 0.84 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 0.52 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H)。

30

【1 1 7 9】

実施例 103 の調製

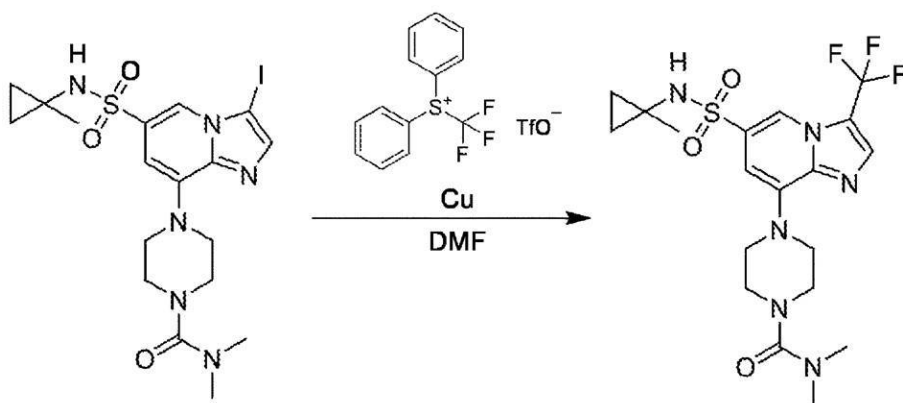
N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1 1 8 0】

40

50

【化 2 6 3】



10

【1181】

DMF (1 mL) 中の 4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (6 mg、11.27 μmol) の溶液に、ジフェニル(トリフルオロメチル)スルホニウム；トリフルオロメタンスルホネート (6.84 mg、16.90 μmol) 及び銅 (1.43 mg、22.54 μmol) を加えた。反応混合物を N_2 下、60℃で2時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC (カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ；移動相：A：水中0.225% ギ酸；B：MeCN；B%：41%~71%；10分) により精製して、生成物 N,N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (1.55 mg、3.27 μmol 、収率28.99%、純度100%) を黄色ガム状物として得た。

20

【1182】

RT 0.908 分 (方法1)； m/z 475.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)：8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 0.84 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 0.57 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H)。

30

【1183】

以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する実施例と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体あるいは実施例から出発して調製した。

【1184】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
105		27.6	手順6	RT 0.742分(方法1); m/z 487.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 9.66 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75–3.60 (m, 4H), 3.58–3.48 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.90 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.55 (t, J=6.4 Hz, 2H)
106		39.44	手順6	RT 0.708分(方法1); m/z 487.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75–3.60 (m, 4H), 3.58–3.48 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.53 (t, J=6.4 Hz, 2H)
107		55.38	手順6	RT 0.828分(方法1); m/z 534.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.74 (t, J=55.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.75–3.60 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.82 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.55 (t, J=5.2 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

【 1 1 8 5 】

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
108		80.01	手順6	RT 0.760分(方法1); m/z 433.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.42 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.82 (dd, J=1.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.85 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.60–3.47 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.83 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.54 (t, J=5.2 Hz, 2H)
109		72.56	手順6、続いて手順2	RT 0.776分(方法1); m/z 461.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.30 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.60–3.47 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.84 (t, J=5.2 Hz, 2H), 0.53 (t, J=5.2 Hz, 2H)
110		72.56	手順7	RT 0.767分(方法1); m/z 463.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.65–3.56 (m, 4H), 3.56–3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.76 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 0.52 (t, J=5.2 Hz, 2H)
111		30.48	手順8	RT 0.815分(方法1); m/z 489.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺);	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.70–3.58 (m, 4H), 3.58–3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.23 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.85 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.56 (t, J=5.6 Hz, 2H)

10

20

30

40

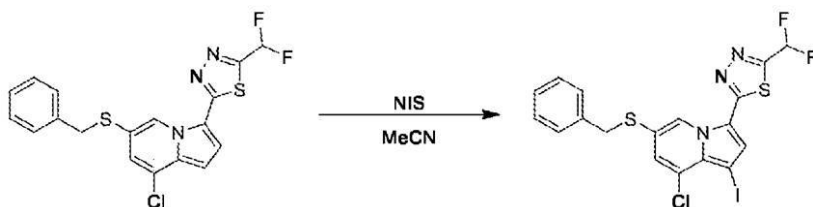
【1186】

中間体10.7の別の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【1187】

【化 2 6 4】



【1 1 8 8】

ACN (10 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (700 mg、1.72 mmol) の溶液に、NIS (4247.2 mg、1.89 mmol) を加えた。混合物を 50℃で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗生成物を MeOH (10 mL) で 20℃にて5分間粉碎し、沈殿物を濾過した。ケーキを真空下で乾燥させて、生成物 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (700 mg、1.31 mmol、収率 76.4%) を黄色固体として得た。

10

【1 1 8 9】

RT 0.812 分 (方法 3) ; m/z 533.8 ($M+H$)⁺ (ESI)⁺。

【1 1 9 0】

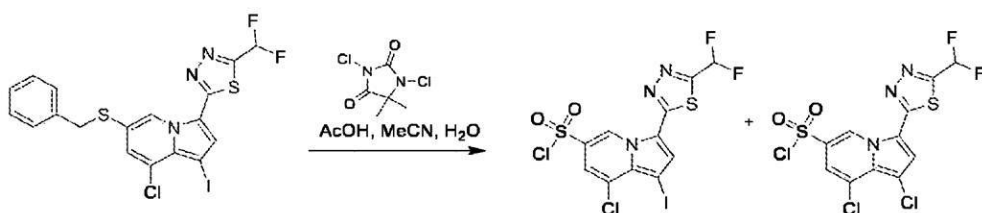
20

中間体 1 1 3 . 1 の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド及び1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホニルクロリド

【1 1 9 1】

【化 2 6 5】



30

【1 1 9 2】

ACN (3 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (250 mg、468.35 μmol)、AcOH (112.50 mg、1.87 mmol、107.15 μL) 及び H₂O (33.75 mg、1.87 mmol、33.75 μL) の溶液に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (276.82 mg、1.41 mmol) を 0℃で加えた。反応物を 0℃で15分間攪拌して、8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド及び1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホニルクロリドの混合物を得て、これをそのまま次の工程で使用した。

40

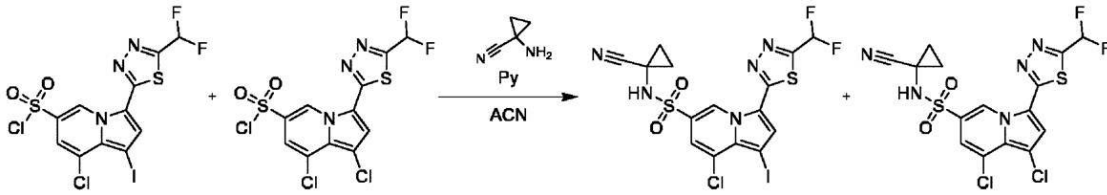
【1 1 9 3】

中間体 1 1 3 . 2 の調製

8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホンアミド及び1,8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロ

50

メチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) インドリジン-6-スルホンアミド
 【1194】
 【化266】



【1195】

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホニルクロリド及び1, 8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホニルクロリドの混合物を、Py (1 mL) 及び MeCN (3 mL) 中の1-シアノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩 (165.96 mg、1.40 mmol) の溶液に0℃で滴下添加した。混合物を20℃に加温し、1時間攪拌し、HCl溶液 (1 N、30 mL) に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL、2×) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 4 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~25% 酢酸エチル/石油エーテル勾配@12 mL/分の溶離液) によって精製して、生成物8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホンアミド及び1, 8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホンアミド (130 mg、粗製物) を黄色固体として得た。

【1196】

RT 0.890分 (方法1) ; m/z 555.9 & 463.9 (M+H)⁺ (ESI⁺)。

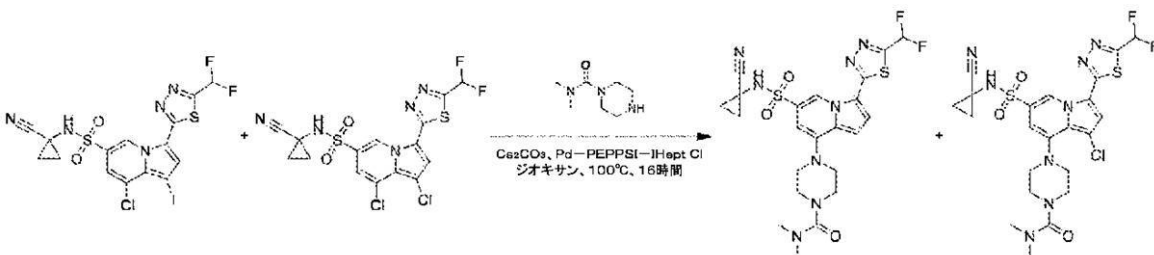
【1197】

実施例113及び実施例114の調製

4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド及び4-(1-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1198】

【化267】



【1199】

ジオキサン (1 mL) 中の8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-1-ヨードイン

ドリジン-6-スルホンアミド及び1,8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホンアミド(100mg、粗製物)、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(31.12mg、197.93 μ mol)、Cs₂CO₃(117.25mg、359.88 μ mol)及びPd-PEPPSI-IPentCl_o-ピコリン(17.50mg、17.99 μ mol)の混合物をグローブボックス中で脱気し、Ar₂(3 $\times$)でパージした。次いで、混合物をグローブボックスの外側でAr雰囲気下にて80℃で26時間攪拌した。混合物を濾過し、母液を真空中で濃縮した。得られた残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製して、2つの不純生成物を得た。

10

【1200】

不純生成物1を分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1)によって再精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(2.3mg、4.12 μ mol、収率2.29%、純度98.511%)を黄色固体として得た。

【1201】

RT 0.585分(方法3); m/z 551.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 9.97(s, 1H), 9.32(br, 1H), 7.84(d, J=4.4Hz, 1H), 7.52-7.79(m, 1H), 6.96(d, J=4.8Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 3.36-3.38(m, 4H), 3.22(s, 4H), 2.80(s, 6H), 1.44-1.49(m, 2H), 1.35-1.40(m, 2H)

20

【1202】

不純生成物2を分取HPLC(カラム：Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN; B%：42%~72%、10分)により精製し、続いて分取HPLC(カラム：Waters Xbridge 150*25mm*10 μ m; 移動相：A：NH₄HCO₃の1mM水溶液、B：MeCN; B%：35%~65%、11分)によって精製し、直接凍結乾燥させて、生成物4-(1-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(1.73mg、2.96 μ mol、収率1.64%、純度99.99%)を黄色固体として得た。

30

【1203】

RT 0.587分(方法3); m/z 585.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 9.98(s, 1H), 9.06-9.19(m, 1H), 7.90(s, 1H), 7.46-7.74(m, 1H), 6.91(s, 1H), 3.41(s, 4H), 3.08-3.12(m, 4H), 2.82(s, 6H), 1.44-1.46(m, 2H), 1.39-1.41(m, 2H)。

40

【1204】

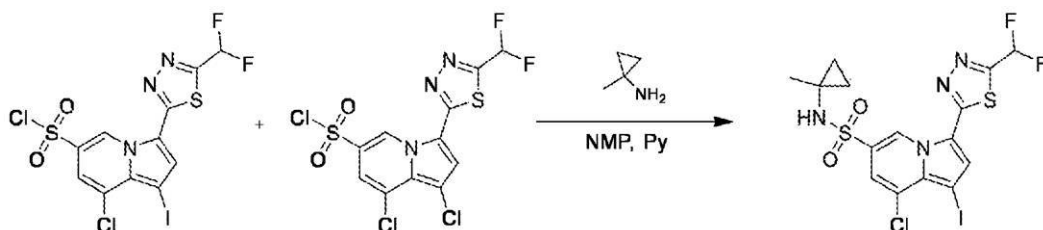
実施例115の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1205】

50

【化 2 6 8】



【1 2 0 6】

NMP (0.5 mL) 及びピリジン (0.5 mL) 中の 1-メチルシクロプロパンアミン (30.05 mg、279.35 μmol 、HCl 塩) の溶液に、8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨードインドリジン-6-スルホンクロリド及び 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホンクロリド (95 mg、粗製物) の粗混合物を 0℃ で加えた。反応物を 20℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 61%~91%、10 分) によって精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (25 mg、45.89 μmol 、収率 24.64%) を褐色固体として得た。

【1 2 0 7】

RT 0.668 分 (方法 3); m/z 544.8 ($M+H$) + (ESI^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz,) : 10.19 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 1H), 7.43 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 1.18-1.16 (m, 3H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)。

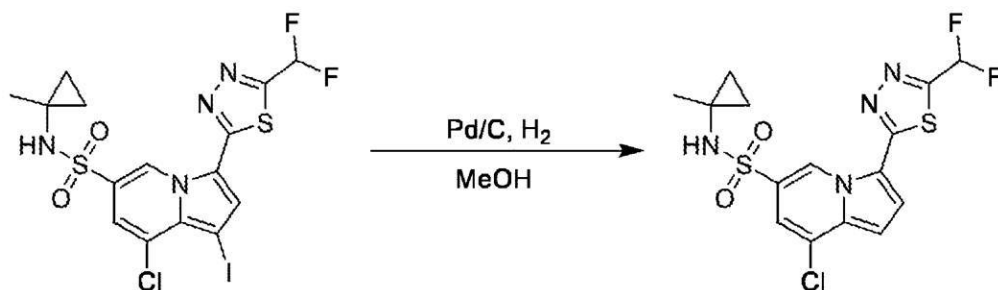
【1 2 0 8】

実施例 116 の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1 2 0 9】

【化 2 6 9】



【1 2 1 0】

MeOH (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (23 mg、42.22 μmol) の溶液に、Pd/C (5 mg、純度 10%) を加えた。混合物を脱気し、 H_2 (3 $\times$) でパージし、 H_2 (15 Psi) 下、20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過して不溶物を除去し、濾液を真空中で濃縮して、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホ

ンアミド（10 mg、23.87 μmol 、収率56.55%）を灰色固体として得た。

【1211】

RT 0.625分（方法3）； m/z 418.9（ $M+H$ ）⁺（ESI⁺）。

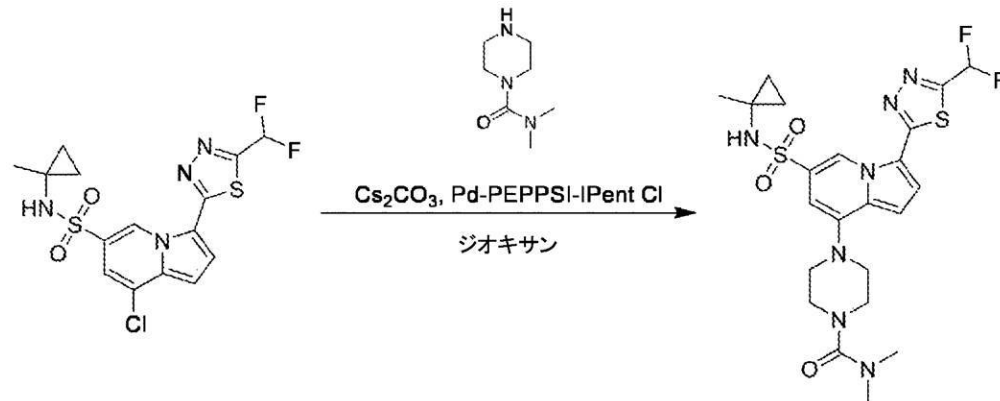
【1212】

実施例117の調製

4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）インドリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1213】

【化270】



【1214】

ジオキサン（0.5 mL）中のN,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（7.51 mg、47.75 μmol ）、8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）インドリジン-6-スルホンアミド（10 mg、23.87 μmol ）、 Cs_2CO_3 （15.56 mg、47.75 μmol ）及びPd-PEPPSI-IPent Cl o-ピコリン（1 mg、1.03 μmol ）の混合物をグローブボックス中で脱気し、Ar（3×）でページした。次いで、混合物をグローブボックスの外側でAr雰囲気下にて100℃で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：40%~70%、8分）によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）インドリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（1.28 mg、2.32 μmol 、収率9.74%、純度98%）を黄色固体として得た。

【1215】

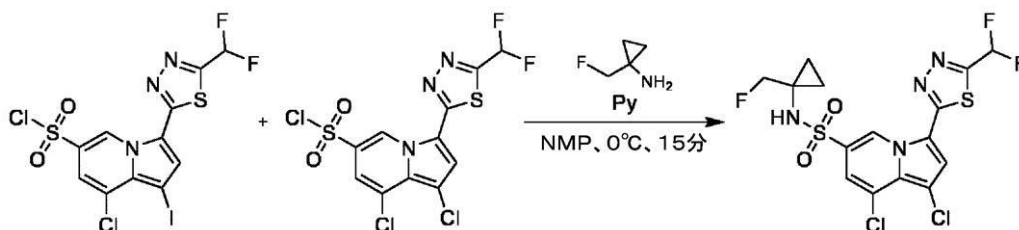
RT 0.575分（方法3）； m/z 540.1（ $M+H$ ）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz, δ ）：9.89（s, 1H），8.27（s, 1H），7.81（d, J=4.8 Hz, 1H），7.79-7.50（m, 1H），6.93（d, J=4.4 Hz, 1H），6.79（s, 1H），3.39-3.35（m, 4H），3.19（brs, 4H），2.80（s, 6H），1.13（s, 3H），0.70（s, 2H），0.43（d, J=1.6 Hz, 2H）。

【1216】

実施例118の調製

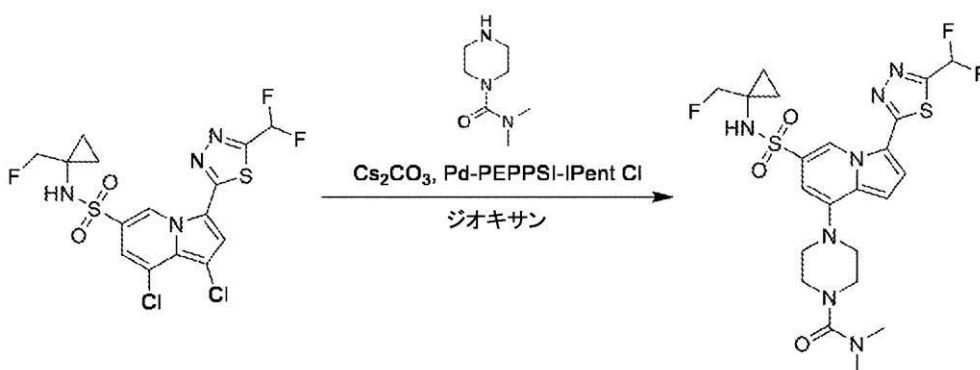
1,8-ジクロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）インドリジン-6-スルホンアミド

【1217】



20

30



40

50

Cs_2CO_3 (34.57 mg、106.09 μmol) 及び $\text{Pd-PEPPSI-IPent Cl}$ オープコリン (1 mg、1.03 μmol) の混合物をグローブボックス中で脱気し、 Ar (3 $\times$) でパージした。次いで、混合物をグローブボックスの外側で Ar 雰囲気下にて 100℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: $\text{Phenomenex Luna C18 100} \times 30 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN ; B%: 37%~67%、8 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (0.91 mg、1.53 μmol 、収率 2.88%、純度 93.47%) を黄色固体として得た。

10

【1223】

RT 0.563 分 (方法 3); m/z 558.0 ($\text{M}+\text{H}$) + ($\text{ESI}+$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,) : 9.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (d, $J=4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.79-7.51 (m, 1H), 6.93 (d, $J=4.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.39-4.08 (m, 2H), 3.37 (t, $J=5.2 \text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=4.8 \text{ Hz}$, 4H), 2.80 (s, 6H), 0.81 (d, $J=4.4 \text{ Hz}$, 2H), 0.76 (d, $J=4.4 \text{ Hz}$, 2H)

20

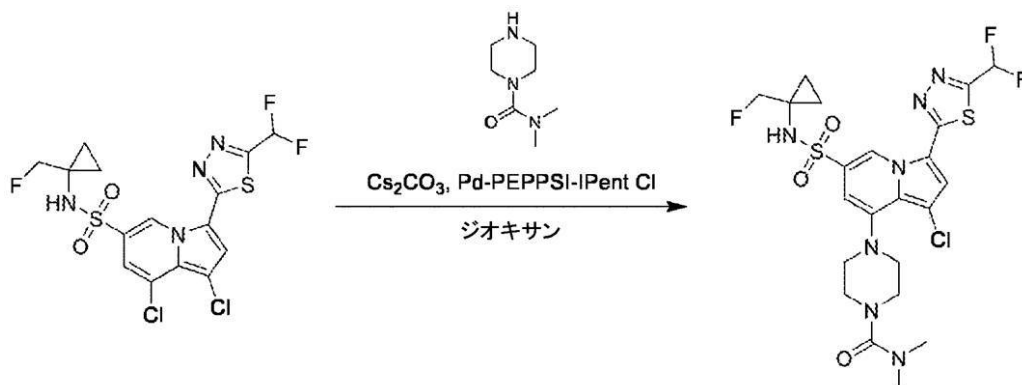
【1224】

実施例 120 の調製

4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1225】

【化 273】



30

【1226】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (20 mg、42.44 μmol) 及び N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (6.67 mg、42.44 μmol) の溶液に、 $\text{Pd-PEPPSI-IPent Cl}$ オープコリン (4.13 mg、4.24 μmol) 及び Cs_2CO_3 (27.65 mg、84.87 μmol) を N_2 下に加えた。混合物を 80℃ で 5 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 TLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 0:1) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (3.48 mg、5.74 μmol 、収率 13.52%、純度 97

40

50

・ 595%) を黄色固体として得た。

【1227】

RT 0.492分 (0.8分 方法3); m/z 592.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20–6.93 (m, 1H), 6.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.34–4.20 (m, 2H), 3.83–2.96 (m, 8H), 2.90 (s, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 0.88–0.83 (m, 2H)。

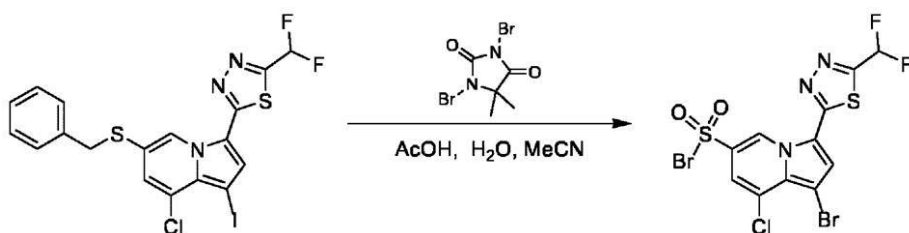
【1228】

中間体121.1の調製

1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホニルブロミド

【1229】

【化274】



10

20

【1230】

ACN (4 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨードインドリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (400 mg、749.37 μmol)、AcOH (90.00 mg、1.50 mmol、85.71 μL) 及び水 (27.01 mg、1.50 mmol、27.01 μL) の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (428.52 mg、1.50 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) に注いだ。水相を DCM (10 mL、2×) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下 20℃ で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1) によって精製して、生成物 1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホニルブロミド (260 mg、512.26 μmol、収率 68.36%) を褐色固体として得た。

30

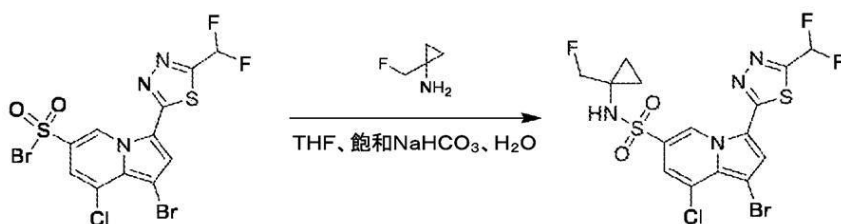
【1231】

実施例121の調製

1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1232】

【化275】



40

【1233】

THF (2 mL) 中の 1-(フルオロメチル)シクロプロパンアミン (50.21 mg

50

、399.87 μmol 、HCl塩)、 NaHCO_3 (215.17 mg、2.56 mmol、99.62 μL)、 H_2O (2 mL) の溶液に、1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホンブロミド (260 mg、512.26 μmol) を0℃で加えた。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) に注いだ。水相をEtOAc (10 mL、2×) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1) によって精製して、生成物1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (100 mg、193.89 μmol 、収率37.85%) を黄色固体として得た。

10

【1234】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 10.09 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78–7.49 (m, 1H), 7.41 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=48.4$), 0.84–0.74 (m, 4H)

【1235】

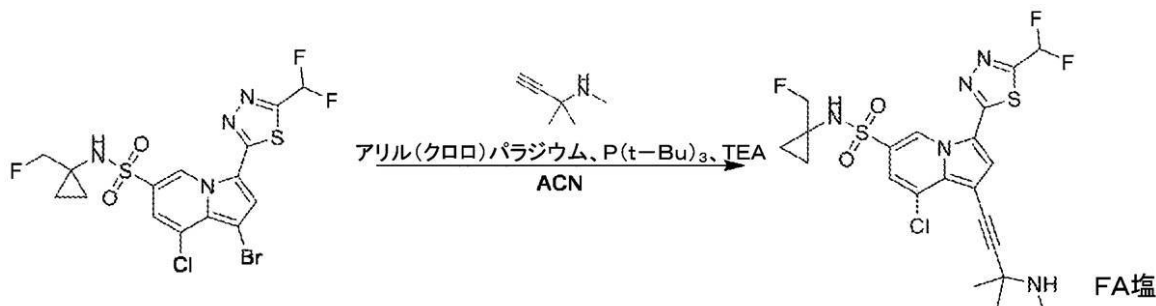
実施例122の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ブター-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミド

20

【1236】

【化276】



30

【1237】

ACN (0.2 mL) 中の1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (10 mg、19.39 μmol)、アリル(クロロ)パラジウム (354.74 μg 、1.94 μmol)、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (7.85 mg、3.88 μmol 、9.10 μL 、ヘキサン溶液中10% w/w) 及びTEA (3.92 mg、38.78 μmol 、5.40 μL) の混合物を脱気し、 N_2 (3×) でパージした。次いで、N,2-ジメチルブター-3-イン-2-アミン (3.77 mg、38.78 μmol 、3.23 μL) を、注入シリンジを通して混合物に加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 18%~48%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ブター-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミド (3.06 mg、5.29 μmol 、収率27.30%、純度100%、FA塩) を白色固体として得た。

40

【1238】

50

RT 0.409分 (方法4) ; m/z 554.0 ($M+Na$) + (ESI+) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 10.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82–7.54 (m, 1H), 7.44 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.39–4.12 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 0.91–0.84 (m, 2H), 0.83–0.77 (m, 2H)。

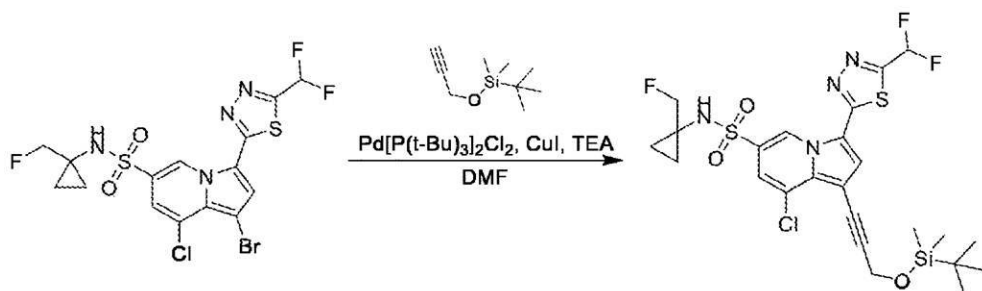
【1239】

中間体123.1の調製

1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-イン-1-イル)-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1240】

【化277】



【1241】

DMF (1 mL) 中の1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (70 mg、135.72 μ mol)、CuI (2.58 mg、13.57 μ mol)、TEA (363.50 mg、3.59 mmol、0.5 mL) 及びPd[P(t-Bu) $_3$] $_2$ Cl $_2$ (10.02 mg、13.57 μ mol)の混合物を脱気し、N $_2$ (3 $\times$)でパージした。次いで、tert-ブチルジメチル(プロパン-2-イン-1-イルオキシ)シラン (46.23 mg、271.45 μ mol、55.04 μ L)を、注入シリンジを通して混合物に加えた。混合物をN $_2$ 雰囲気下、100 $^{\circ}$ Cで16時間攪拌し、次いで、水 (30 mL) に注いだ。水相をEtOAc (10 mL、2 $\times$)で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (SiO $_2$ 、石油エーテル：酢酸エチル=3：1)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-イン-1-イル)-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (10 mg、16.52 μ mol、収率12.18%)を黄色固体として得た。

【1242】

RT 0.593分 (方法4) ; m/z 605.1 ($M+H$) + (ESI+)。

【1243】

実施例123の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-ヒドロキシプロパン-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1244】

10

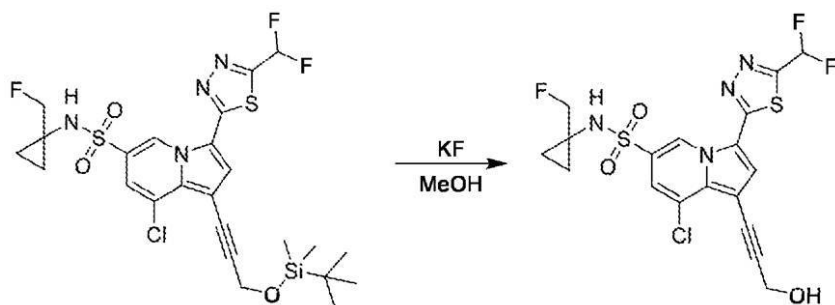
20

30

40

50

【化 278】



10

【1245】

MeOH (0.2 mL) 中の 1-(3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)propyl)-8-chloro-3-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-thiazol-5-yl)-N-(1-(difluoromethyl)cyclopropyl)indolizine-6-sulfonamide (10 mg、16.52 μmol) の溶液に、KF (1.92 mg、33.05 μmol) を加えた。混合物を 20℃ で 4 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: A: NH_4HCO_3 の 10 mM 水溶液、B: MeCN; B%: 25% ~ 55%、8 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 8-chloro-3-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-thiazol-5-yl)-N-(1-(difluoromethyl)cyclopropyl)-1-(3-hydroxypropyl)indolizine-6-sulfonamide (1.27 mg、2.59 μmol 、収率 15.66%、純度 100%) を黄色固体として得た。

20

【1246】

RT 0.438 分 (方法 4); m/z 513.0 ($M+Na$)⁺ (ESI⁺); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,) : 10.09 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.85 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.31-4.18 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H)。

30

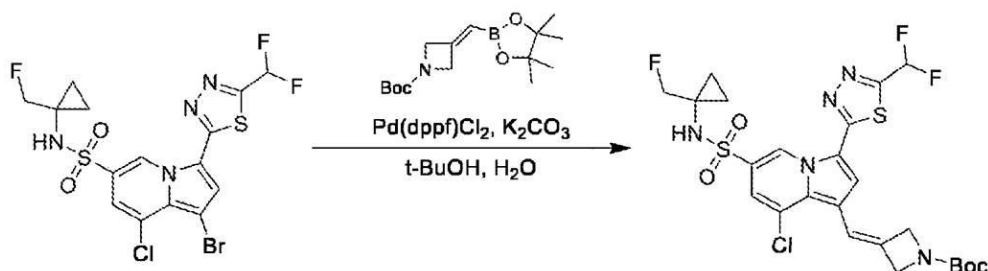
【1247】

中間体 124.1 の調製

tert-butyl 3-(8-chloro-3-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-thiazol-5-yl)-6-(N-(1-(difluoromethyl)cyclopropyl)sulfamoyl)indolizine-1-yl)methylene)azetidine-1-carboxylate

【1248】

【化 279】



40

【1249】

t-BuOH (1 mL) 中の 1-bromo-8-chloro-3-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-thiazol-5-yl)-N-(1-(difluoromethyl)cyclopropyl)

50

ロピル) インドリジン-6-スルホンアミド (60 mg、116.33 μmol)、tert-ブチル 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)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (41.21 mg、139.60 μmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (8.47 mg、11.63 μmol)、K₃PO₄ (水中 1.5 M、155.11 μL) の溶液を脱気し、N₂ (3×) でパージし、N₂ 雰囲気下、60℃で4時間攪拌した。この混合物に更に、tert-ブチル 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)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (41.21 mg、139.60 μmol)、K₃PO₄ (水中 1.5 M、100 μL) 及び Pd(dppf)Cl₂ (8.47 mg、11.63 μmol) を加え、反応物を60℃で更に4時間攪拌した。再び、混合物に tert-ブチル 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)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (41.21 mg、139.60 μmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (8.47 mg、11.63 μmol) を加え、反応物を60℃で更に4時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (5 mL、2×) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=3：2) により精製して、生成物 tert-ブチル 3-((8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (17 mg、28.14 μmol 、収率 24.19%) を黄色固体として得た。

10

20

【1250】

RT 0.538 分 (方法 4) ; m/z 503.9 (M-Boc+H)⁺ (ESI)。

【1251】

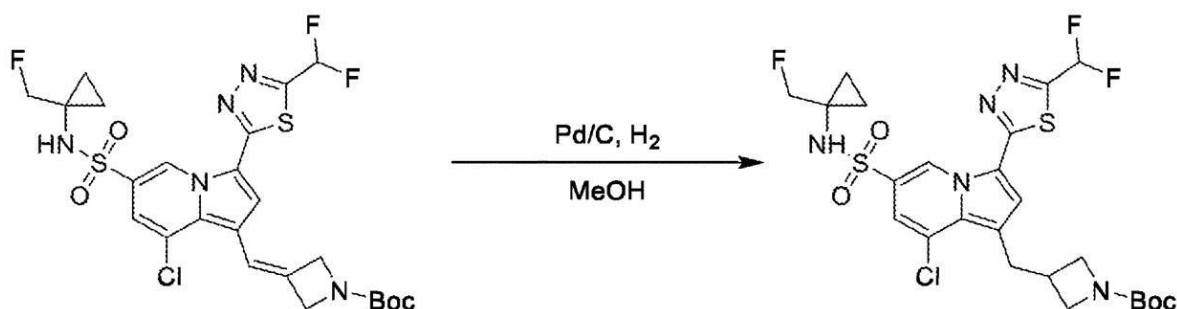
中間体 124.2 の調製

tert-ブチル 3-((8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1252】

【化280】

30



【1253】

40

MeOH (1 mL) 中の tert-ブチル 3-((8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (20 mg、33.11 μmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で Pd/C (10 mg、純度 10%) を加えた。懸濁液を脱気し、H₂ (3×) でパージし、次いで 20℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、生成物 tert-ブチル 3-((8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (5 mg、8.25 μmol 、収率 24.92%) を黄色固体として得た。

50

【1254】

RT 0.529分(方法4); m/z 506.2 (M-BocH) + (ESI+).

【1255】

実施例124の調製

1-(アゼチジン-3-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1256】

【化281】



10

【1257】

DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル 3-(8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (15 mg、24.75 μ mol) 及び 2,6-ジメチルピリジン (21.22 mg、197.99 μ mol、23.06 μ L) の溶液に、TMSOTf (33.00 mg、148.50 μ mol、26.83 μ L) を 0°C で滴下添加した。混合物を 20°C で 1.5 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 13%~43%、8 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 1-(アゼチジン-3-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (0.6 mg、1.14 μ mol、収率 4.61%、純度 96.24%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

30

【1258】

RT 0.366 分(方法4); m/z 506.0 (M+H) + (ESI+); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz,): 10.08 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。

40

【1259】

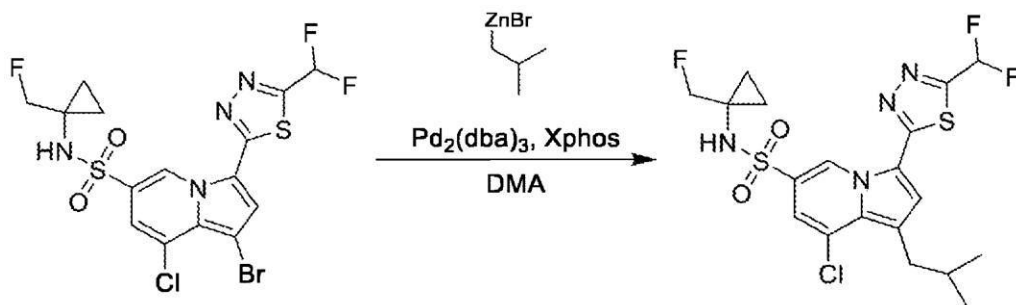
実施例125の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド

【1260】

50

【化 2 8 2】



10

【1 2 6 1】

DMA (1 mL) 中の 1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (20 mg、38.78 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.55 mg、3.88 μmol) 及び XPhos (3.70 mg、7.76 μmol) の混合物に、 N_2 下でイソブチル亜鉛 (II) プロミド (0.5 M、310.2 μL) を加えた。次いで、混合物を N_2 雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ (ISCO (登録商標) ; 20 g Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20~40 μm ; 120 A、移動相: A: 水中 0.1% ギ酸、B: MeCN; B%: 5%~95% @ 40 mL/分) により精製した。次いで、得られた不純生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 65%~95%、58 分) により精製し、直接凍結乾燥して別の不純生成物を得、これを分取 TLC (SiO_2 、石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) によって更に精製して、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド (1.58 mg、3.04 μmol 、収率 7.84%、純度 94.8%) を白色固体として得た。

20

【1 2 6 2】

RT 0.596 分 (方法 4) ; m/z 492.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz,) : 10.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.26 (t, $J=48.8$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.87 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 0.81 (t, $J=4.0$ Hz, 2H)。

30

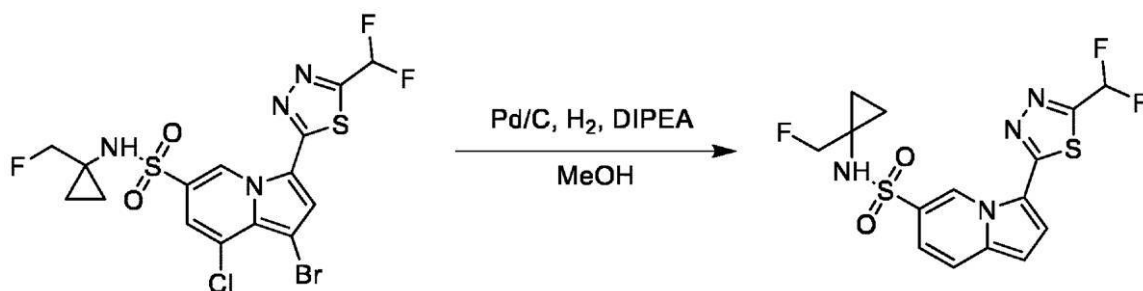
【1 2 6 3】

実施例 1 2 6 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1 2 6 4】

【化 2 8 3】



40

50

【1265】

MeOH (0.5 mL) 中の1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (20 mg、38.78 μmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下でPd/C (5 mg、純度10%) 及びDIPEA (5.01 mg、38.78 μmol 、6.75 μL) を加えた。懸濁液を脱気し、 H_2 で3回パージした。次いで、反応物を30℃で2時間攪拌し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 40%~70%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (960.00 μg 、2.37 μmol 、収率6.11%、純度99.29%) を白色固体として得た。

10

【1266】

RT 0.558分 (方法3); m/z 402.9 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.39 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20-6.93 (m, 1H), 6.77 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.29 (d, J=48.4 Hz, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H)

20

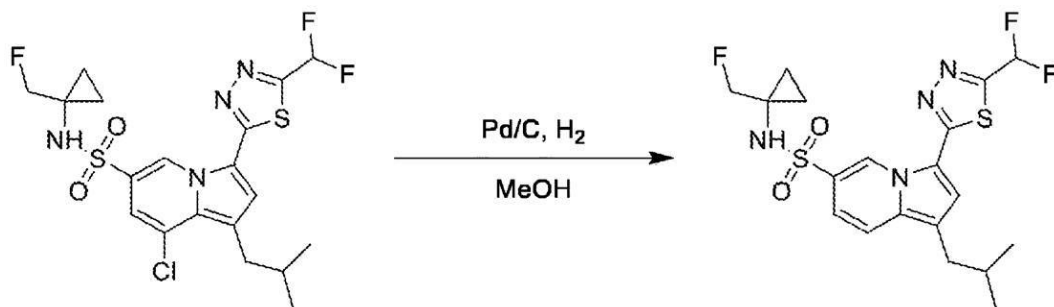
【1267】

実施例127の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド

【1268】

【化284】



30

【1269】

MeOH (1 mL) 中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド (10 mg、20.29 μmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下でPd/C (5 mg、純度10%) 及びDIPEA (2.62 mg、20.29 μmol 、3.53 μL) を加えた。懸濁液を脱気し、 H_2 (3×) でパージした。次いで、混合物を30℃で1時間攪拌し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた粗製物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 70%~100%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド (960.00 μg 、1.91 μmol 、収率9.43%、純度91.39%) を黄色固体として得た。

40

【1270】

50

RT 0.470 分 (方法 3) ; m/z 458.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 10.33 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.29 (d, $J=48.0$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.16–1.11 (m, 2H), 0.98 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.91–0.86 (m, 2H)。

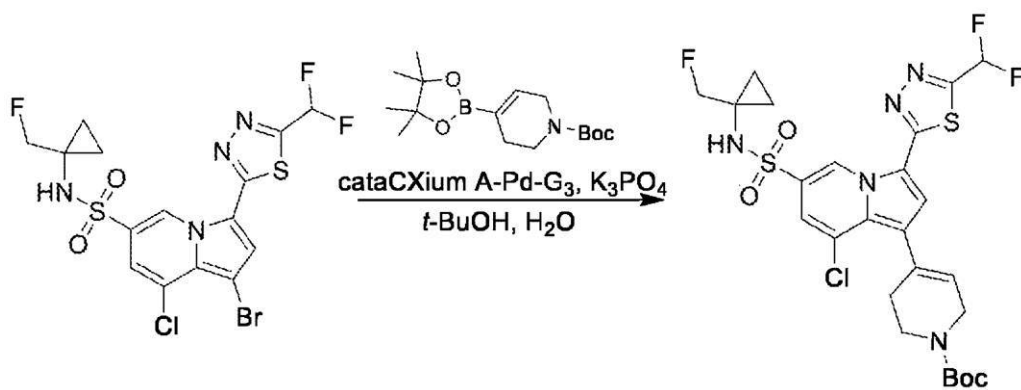
【1271】

中間体 128.1 の調製

tert-ブチル 4-(8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1272】

【化285】



【1273】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド (30 mg、58.17 μ mol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (25.18 mg、81.43 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.26 mg、5.82 μ mol)、K₂CO₃ (16.08 mg、116.33 μ mol) 及び H₂O (0.025 mL) の混合物を脱気し、N₂ (3 $\times$) でパージした。次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 80 °C で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) に注いだ。水相を EtOAc (5 mL、2 $\times$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 4-(8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (12.75 mg、20.63 μ mol、収率 35.46%) を黄色固体として得た。

【1274】

RT 0.656 分 (方法 3) ; m/z 561.9 ($M-56+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 10.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08–6.92 (m, 1H), 5.75 (brs, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.33 (t, $J=48.4$ Hz, 2H), 4.11–4.08 (m, 2H), 3.68 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.51–2.47 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.14 (b

r d, J = 4.0 Hz, 2 H), 0.90 – 0.87 (m, 2 H)。

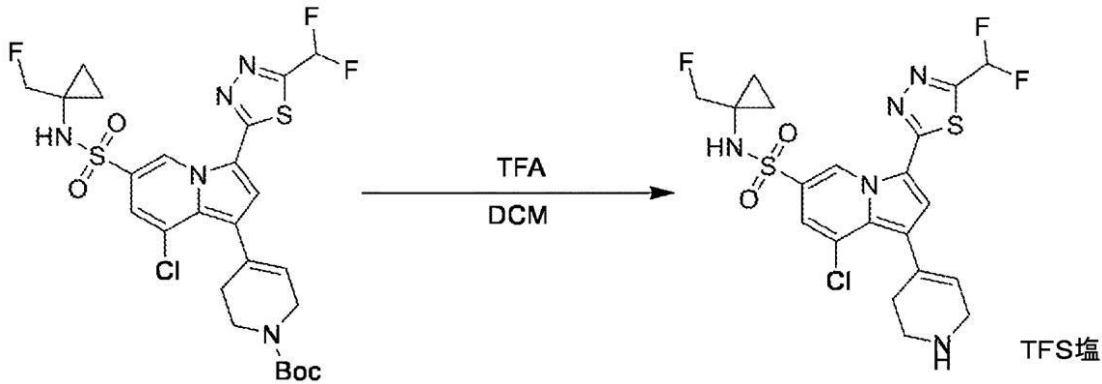
【1275】

実施例128の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1276】

【化286】



10

【1277】

DCM (0.5 mL) 中のtert-ブチル4-(8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10.00 mg、16.18 μmol)の溶液に、TFA (1.5 mL)を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Welch Ultimate C18 150*25 mm*5 μm;移動相:A:水中0.225%TFA、B:MeCN;B%:21%~51%、10分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)インドリジン-6-スルホンアミド(1.6 mg、3.09 μmol、収率19.09%、純度99.99%、TFA塩)を白色固体として得た。

20

30

【1278】

RT 0.390分(方法4);m/z 518.0 (M+H)⁺ (ESI⁺);¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 10.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.80–7.52 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.80 (br, 1H), 4.27 (d, J = 48.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.44–3.35 (m, 2H), 2.69–2.61 (m, 2H), 0.95–0.75 (m, 4H)。

40

【1279】

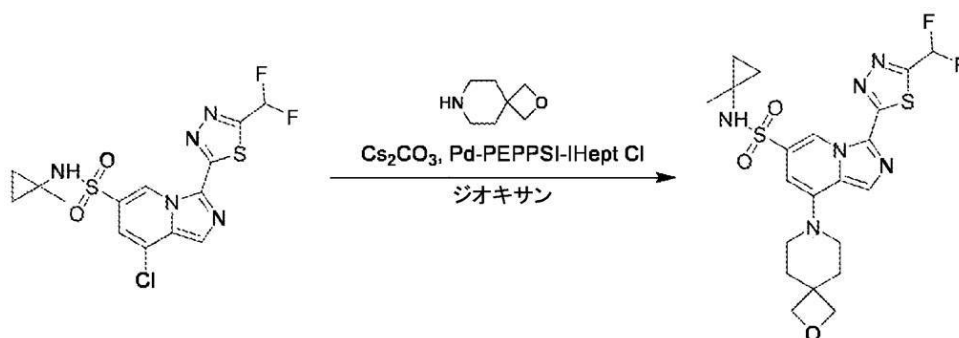
実施例129の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1280】

50

【化 2 8 7】



10

【1 2 8 1】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (40 mg、95.27 μmol) の混合物に、2-オキサー-7-アザスピロ [3.5]ノナン (24.23 mg、190.54 μmol)、 Cs_2CO_3 (93.12 mg、285.81 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IHept Cl-ピコリン (8.20 mg、9.53 μmol) を加えた。反応混合物を N_2 (3 $\times$) で脱気し、混合物を 90 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (酢酸エチル) によって精製して、不純生成物を得て、これを MeOH (1 mL) で更に粉碎して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー-7-アザスピロ [3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (9.89 mg、19.15 μmol 、収率 20.10%、純度 98.86%) を黄色固体として得た。

20

【1 2 8 2】

RT 0.473 分 (方法 4) ; m/z 511.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 9.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, $J=53.6\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.26-3.23 (m, 4H), 2.16-2.13 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.60 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 2H)。

30

【1 2 8 3】

実施例 130 の調製

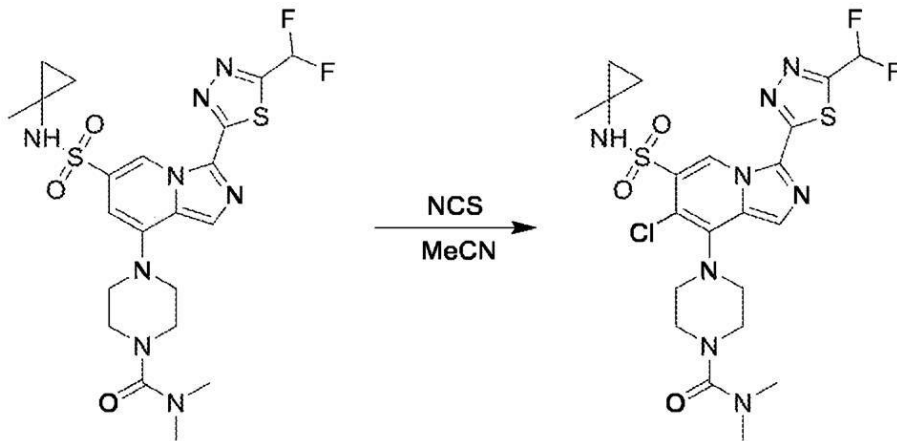
4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 2 8 4】

40

50

【化 2 8 8】



10

【1 2 8 5】

MeCN (0.5 mL) 中の 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (20 mg、37.00 μmol) の混合物に、NCS (2.47 mg、18.50 μmol) を 0℃ で加えた。次いで、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。得られた溶液を分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1：0) によって精製し、真空下で濃縮して、生成物 4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (3.30 mg、5.62 μmol 、収率 15.19%、純度 98%) を黄色固体として得た。

20

【1 2 8 6】

RT 0.583 分 (方法 4) ; m/z 574.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 10.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.09 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.47–3.45 (m, 4H), 3.46–3.44 (m, 4H), 2.92 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 0.99–0.97 (m, 2H), 0.66–0.53 (m, 2H)。

30

【1 2 8 7】

実施例 131 の調製

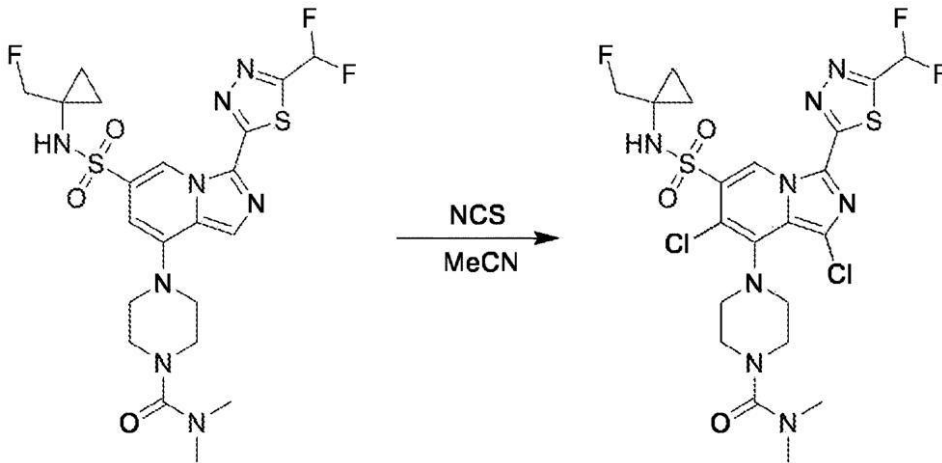
4-(1,7-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 2 8 8】

40

50

【化 289】



10

【1289】

MeCN (0.5 mL) 中の 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (30 mg、53.71 μmol) の混合物に、NCS (10.76 mg、80.56 μmol) を 0°C で加えた。次いで、反応混合物を 16 時間攪拌した。濾過後、濾液を真空下、低温で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.025% 乙酸、B: MeCN; B%: 42%~72%、10 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(1,7-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (9.9 mg、15.62 μmol 、収率 29.08%、純度 99%) を黄色固体として得た。

20

【1290】

RT 0.506 分 (方法 4)、 m/z 628.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.23 (s, 1H), 7.08 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.28-4.16 (d, J = 48.8 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.23-1.22 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H)。

30

【1291】

実施例 132 の調製

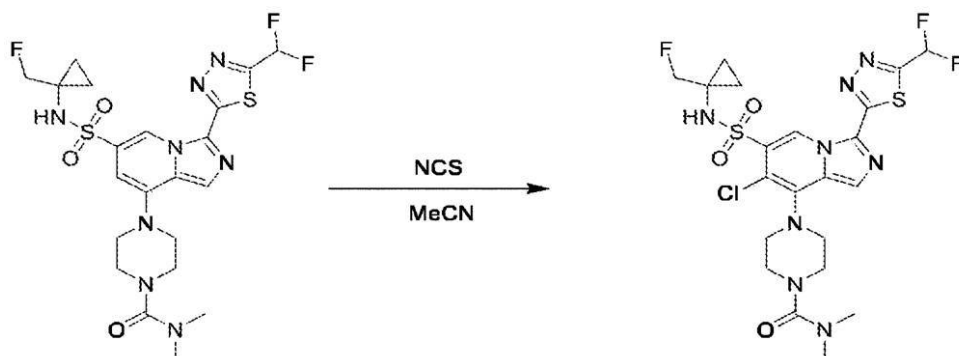
4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

40

【1292】

50

【化 2 9 0】



10

【1 2 9 3】

MeCN (1 mL) 中の 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (30 mg、53.71 μmol) の混合物に、NCS (5.74 mg、42.96 μmol) を 0°C で加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した。濾過後、濾液を真空下、低温で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 0) によって精製し、真空下で濃縮し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (8.03 mg、13.27 μmol 、収率 24.71%、純度 98%) を黄色固体として得た。

20

【1 2 9 4】

RT 0.451 分 (方法 4) ; m/z 593.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 10.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.08 (t, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.29–4.17 (d, $J=48.8$ Hz, 2H), 3.48–3.46 (m, 8H), 2.92 (s, 6H), 1.22–1.20 (m, 2H), 0.90–0.86 (m, 2H)。

30

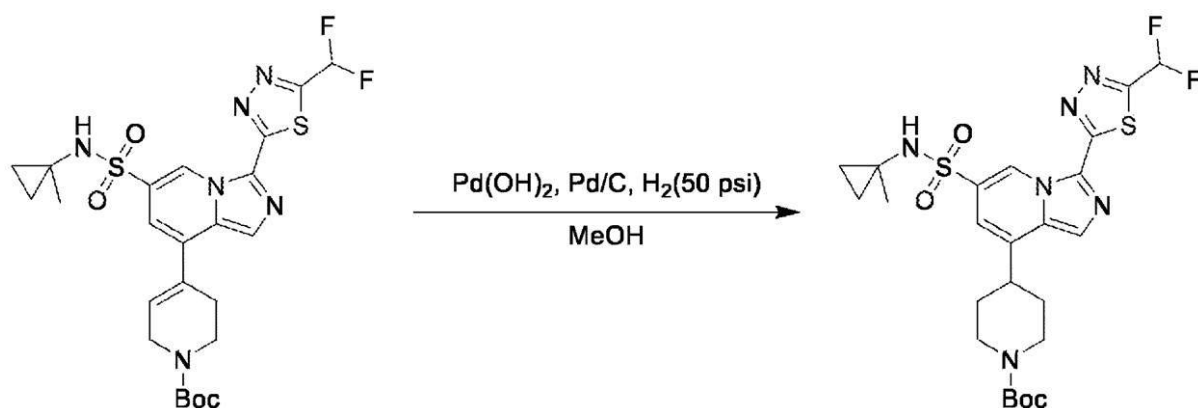
【1 2 9 5】

実施例 133. a の調製

tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1 2 9 6】

【化 2 9 1】



40

【1 2 9 7】

MeOH (3 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1

50

， 3， 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(80mg、141.18 μmol)の混合物に、Pd(OH)₂(24mg、34.18 μmol 、純度20%)及びPd/C(24mg、141.18 μmol 、純度10%)を加えた。反応物をH₂(3×)で脱気し、次いで50℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC(酢酸エチル：石油エーテル=1：1)により精製して、生成物tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(38mg、58.81 μmol 、収率41.65%、純度88%)を黄色固体として得た。

10

【1298】

RT0.573分(方法4)；m/z591.2(M+Na)⁺(ESI⁺)。

【1299】

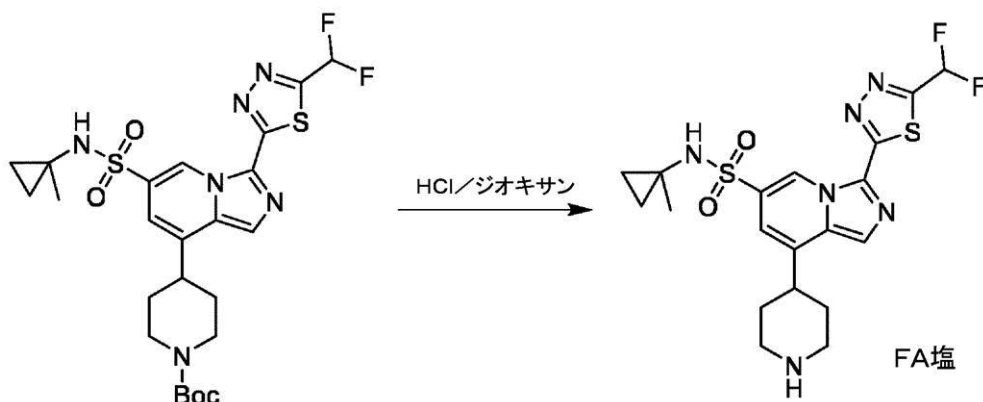
実施例133の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1300】

【化292】

20



30

【1301】

HCl/ジオキサン(1mL、4N)中のtert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20mg、35.17 μmol)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μm ；移動相：A：水中0.225%ギ酸、B：MeCN；B%：12%~42%、8分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(1.07mg、2.04 μmol 、収率5.80%、純度89.49%、FA塩)を黄色固体として得た。

40

【1302】

RT0.374分(方法1)；m/z469.0(M+H)⁺(ESI⁺)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)：9.80(s, 1H)，8.63-8.51(m, 1H)，8.49(s, 1H)，8.17(s, 1H) 7.68(t, J=53.2Hz, 1H)，7.23(s, 1H)，3.25-3.23(m, 2H)，3.15-3.10(m, 1H)，2.91-2.85(m, 2H)，1.98-1.95(m, 2H)

50

, 1.81–1.73 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.71 (br, 2H), 0.46 (br, 2H)。

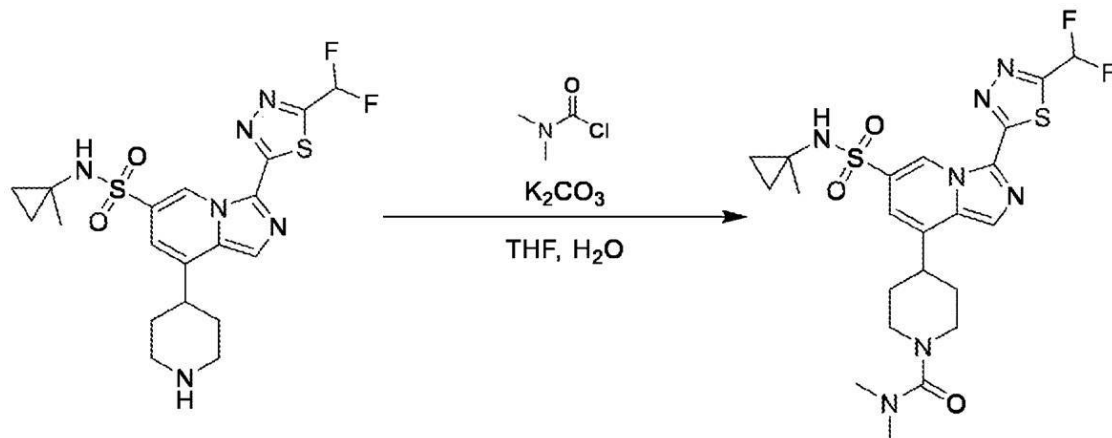
【1303】

実施例134の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【1304】

【化293】



10

20

【1305】

THF (0.5 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10 mg、21.34 μmol) 及び H₂O (0.5 mL) の混合物に、K₂CO₃ (8.85 mg、64.03 μmol) 及びジメチルカルバミン酸クロリド (3.44 mg、32.01 μmol、2.94 μL) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (15 mL; 2x) で抽出した。有機層を分離し、混合し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 36%~66%、8 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド (1.64 mg、2.70 μmol、収率 12.66%、純度 88.90%) を黄色固体として得た。

30

【1306】

RT 0.496 分 (方法 4); m/z 540.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (t, J=53.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.72 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.32–3.24 (m, 1H), 2.95 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.94 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.72–1.68 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.72–0.69 (m, 2H), 0.46–0.44 (m, 2H)。

40

【1307】

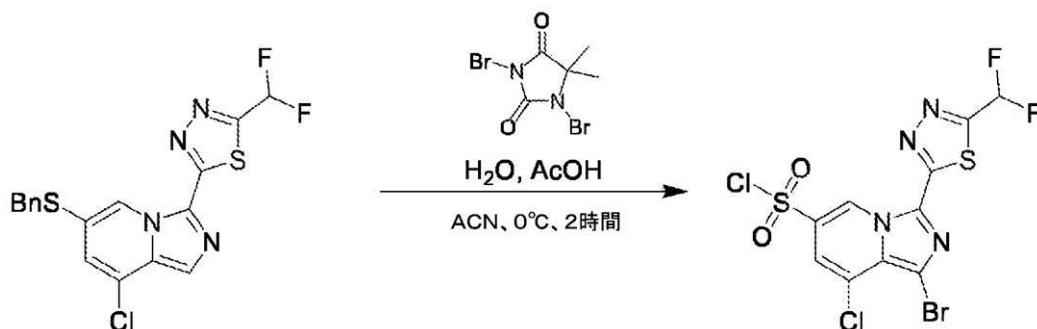
実施例135.1の調製

1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

【1308】

50

【化 2 9 4】



10

【1 3 0 9】

0℃のACN(10mL)中の2-(6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(1g、2.45mmol)の混合物に、AcOH(293.73mg、4.89mmol、279.75μL)、水(88.14mg、4.89mmol、88.14μL)及び1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(2.80g、9.78mmol)を加えた。次いで、反応物を0℃で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で(20℃で)濃縮した。残留物をDCM(30mL)で希釈し、氷水(20mL;4×)で洗浄し、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した(20℃)。粗生成物(1.6g)をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);20g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~15%酢酸エチル/石油@50mL/分の溶離液)によって精製して、生成物1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンクロリド(800mg、1.10mmol、収率44.90%、純度69.8%)を淡黄色固体として得た。

20

【1 3 1 0】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 10.32(d, J=1.2Hz, 1H), 7.47(d, J=1.2Hz, 1H), 7.11(t, J=53.6Hz, 1H)。

30

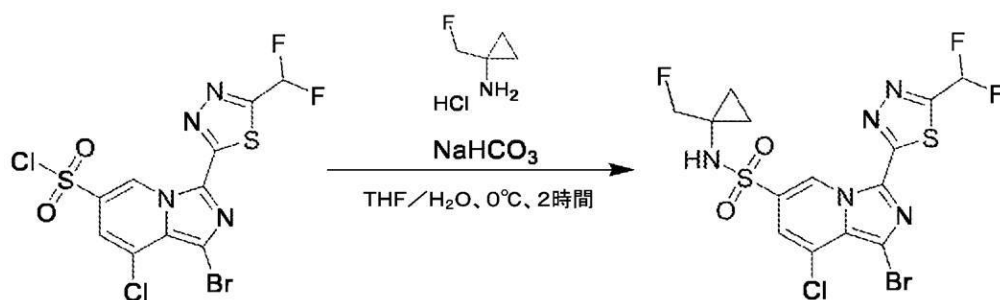
【1 3 1 1】

実施例 135. 2 の調製

1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 3 1 2】

【化 2 9 5】



40

【1 3 1 3】

THF(8mL)及びH₂O(8mL)中の1-(フルオロメチル)シクロプロパンアミン(217.29mg、1.73mmol、HCl)の混合物に、NaHCO₃(660.79mg、7.87mmol、305.92μL)を0℃で加えた。次いで、THF(2mL)中の1-ブromo-8-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-

50

ーチアジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルブロミド (800mg、1.57mmol) を10分間かけて滴下し、0℃で2時間攪拌した。得られた混合物を飽和ブライン (30mL) でクエンチし、EtOAc (30mL; 3x) で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~20% 酢酸エチル/石油 @30mL/分の溶離液) によって精製して、生成物1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (200mg、348.34μmol、収率22.14%、純度90%) を淡黄色固体として得た。

10

【1314】

RT 0.497分 (方法1); m/z 517.8 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (t, J=53.2Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.31 (d, J=48.4Hz, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)。

【1315】

実施例135の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロパー1-イン-1-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

20

【1316】

【化296】



30

【1317】

ACN (4mL) 中の1-ブロモ-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (100mg、193.52μmol)、3-メトキシプロパー1-イン (27.13mg、387.04μmol、31.91μL)、アリル (クロロ) パラジウム (7.08mg、19.35μmol)、トリ tert-ブチルホスファン (78.30mg、38.70μmol、90.84μL、純度10%) 及び DABCO (43.42mg、387.04μmol、42.56μL) の混合物を脱気し、N₂ (3x) でパージした。次いで、混合物を25℃で1時間攪拌し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~55% エチルアセテート/石油エーテル @20mL/分の溶離液) によって精製して不純生成物を得、これを20℃で5分間 MeOH (3mL) で粉碎した。濾過後、濾液を直接濃縮して、生成物8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロパー1-イン-1-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-

40

50

6-スルホンアミド (115 mg、225.04 μmol 、収率23.26%、純度99%)を黄色固体として得た。

【1318】

RT 0.485分 (方法1) ; m/z 506.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 10.15 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31 (d, $J=48.0$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.93–0.90 (m, 2H)。

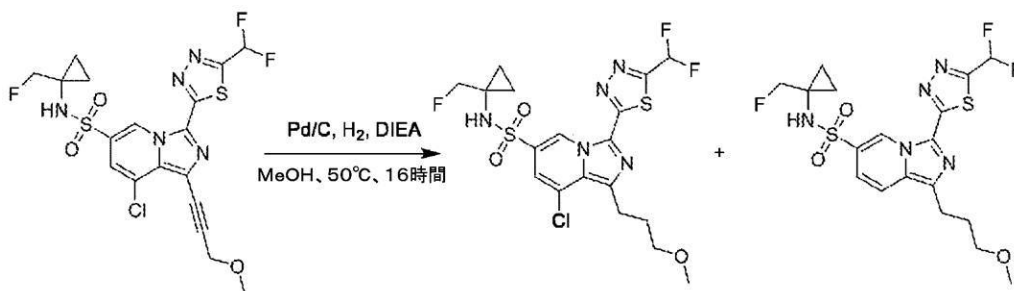
【1319】

実施例136の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド及び実施例137 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1320】

【化297】



【1321】

MeOH (0.5 mL) 中の8-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]-1-(3-メトキシプロプ-1-イニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、39.53 μmol) の溶液に、Pd/C (5 mg、純度10%) 及びDIEA (5.11 mg、39.53 μmol 、6.89 μL) を加えた。反応物をH₂ (3×) で脱気し、混合物をH₂ (15 psi、1 atm) 下、50°Cで16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 42%~72%、10分) により精製し、凍結乾燥して、生成物8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (3.98 mg、7.49 μmol 、収率18.95%、純度96%) を黄色固体として、及び8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (4.28 mg、8.55 μmol 、収率21.63%、純度95%) を黄色固体として得た。

【1322】

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1323】

RT 0.522分(方法1); m/z 510.1 ($M+H$)⁺ (ESI^+); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.08 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.32 (d, $J=48.0$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.16–1.12 (m, 2H), 0.92–0.88 (m, 2H)。

【1324】

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1325】

RT 0.492分(方法1); m/z 475.8 ($M+H$)⁺ (ESI^+); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.11 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.29 (d, $J=48.0$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.05 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.12–2.05 (m, 2H), 1.15–1.11 (m, 2H), 0.89–0.86 (m, 2H)。

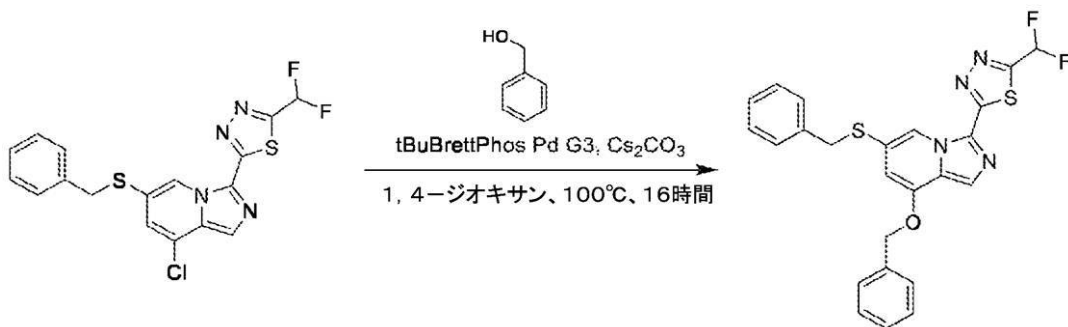
【1326】

中間体138.1の調製

2-(8-(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルチオ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【1327】

【化298】



【1328】

ジオキサン(30mL)中の2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(2g、4.89mmol)の溶液に、フェニルメタノール(2.12g、19.57mmol、2.03mL)、Cs₂CO₃(3.19g、9.78mmol)及びt-BuBrettPhos Pd G3(417.94mg、489.15μmol)を加えた。反応混合物をN₂下、100℃で16時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 40g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~20%酢酸エチル/石油エーテル@40mL/分の溶離液)によって精製して、生成物2-(8-(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルチオ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(700mg、1.44mmol、収率29.40%、純度98.731%)を黄色固体として得た。

【1329】

10

20

30

40

50

RT 0.754分 (方法1)、 m/z 480.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.22 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 4H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 5H), 7.07 (t, $J=52.0$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。

【1330】

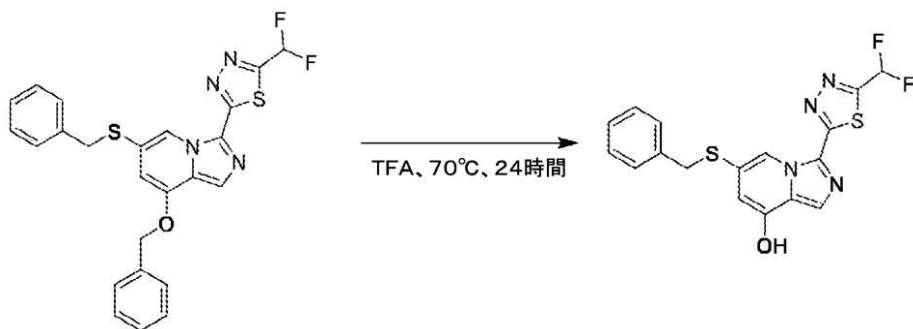
中間体138.2の調製

6-(ベンジルチオ)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-オール

【1331】

【化299】

10



20

【1332】

TFA (3 mL) 中の2-(8-(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルチオ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (300 mg、624.28 μmol) の溶液を70°Cで24時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAc (25 mL) に溶解し、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2/1) によって精製して、生成物6-(ベンジルチオ)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-オール (150 mg、291.99 μmol、収率46.77%、純度76%) を黄色固体として得た。

30

【1333】

RT 0.471分 (方法1); m/z 390.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.22 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37–7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.23–7.21 (m, 2H), 7.07 (t, $J=52.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.17 (s, 2H)。

【1334】

中間体138.3の調製

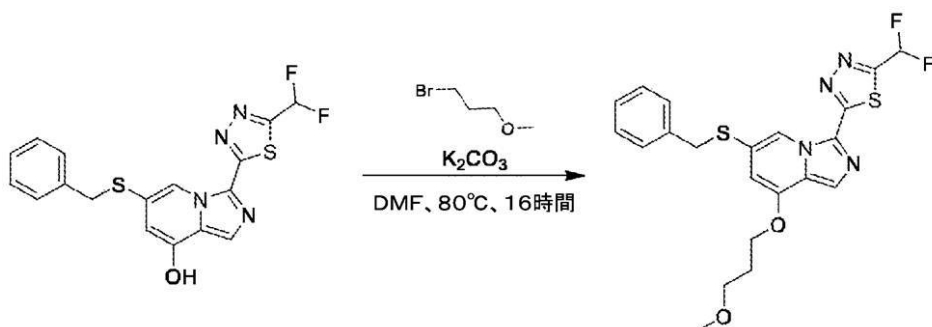
2-(6-(ベンジルチオ)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

40

【1335】

50

【化 3 0 0】



10

【1 3 3 6】

DMF (1 mL) 中の 6-(ベンジルチオ)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-オール (40 mg、102.45 μmol) の混合物に、 K_2CO_3 (28.32 mg、204.90 μmol) 及び 1-ブロモ-3-メトキシプロパン (31.35 mg、204.90 μmol) を加えた。反応物を 80°C に加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物を 20 mL の H_2O で希釈し、EtOAc (10 mL、3 $\times$) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 2/1) によって精製して、生成物 2-(6-(ベンジルチオ)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (40 mg、68.32 μmol 、収率 53.35%、純度 79%) を黄色固体として得た。

20

【1 3 3 7】

RT 0.537 分 (方法 1) ; m/z 463.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 8.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, $J=52.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.26 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.53 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H)。

30

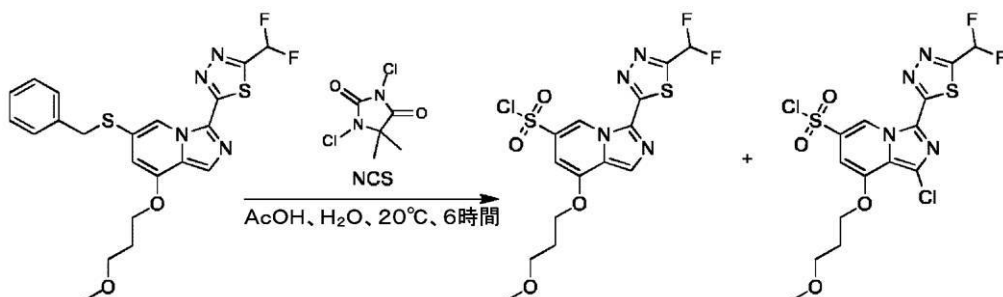
【1 3 3 8】

中間体 138.4 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド及び 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

【1 3 3 9】

【化 3 0 1】



40

【1 3 4 0】

0°C の AcOH (0.4 mL) 及び H_2O (0.2 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチ

50

オ) -8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(20mg、43.24 μmol)の混合物に、NCS(23.10mg、172.96 μmol)及び1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(25.56mg、129.72 μmol)を加えた。混合物を20℃で6時間攪拌し、次いでDCM(15mL)で希釈し、ブライン(10mL; 4x)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗混合物生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド及び1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド(17mg、粗製物)を黄色固体として得た。粗混合物生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

10

【1341】

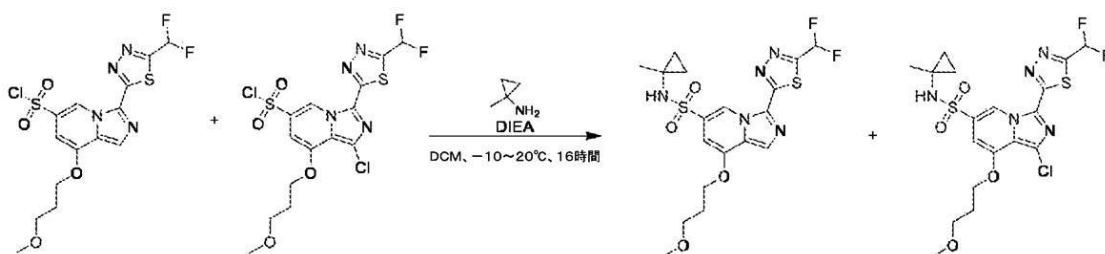
実施例138の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド及び実施例139 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

20

【1342】

【化302】



30

【1343】

-10℃のDCM(0.5mL)中の1-メチルシクロプロパンアミン(5.88mg、54.69 μmol 、HCl)の混合物に、DIEA(10.60mg、82.03 μmol 、14.29 μL)、3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド及び1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド(17mg、粗製物)を加えた。混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をMeOH(3mL)で希釈し、濾過し、濾液を分取HPLC(カラム: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 45%-75%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(4.81mg、9.95 μmol 、収率36.41%、純度98%)を淡黄色固体として、及び1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(2.0mg、粗製物)を黄色固体として得た。

40

【1344】

50

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1345】

RT 0.536分(方法1); m/z 474.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (t, J=52.0Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.32 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.56 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.11 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.75-0.73 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。

10

【1346】

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1347】

RT 0.496分(方法1); m/z 508.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)。

【1348】

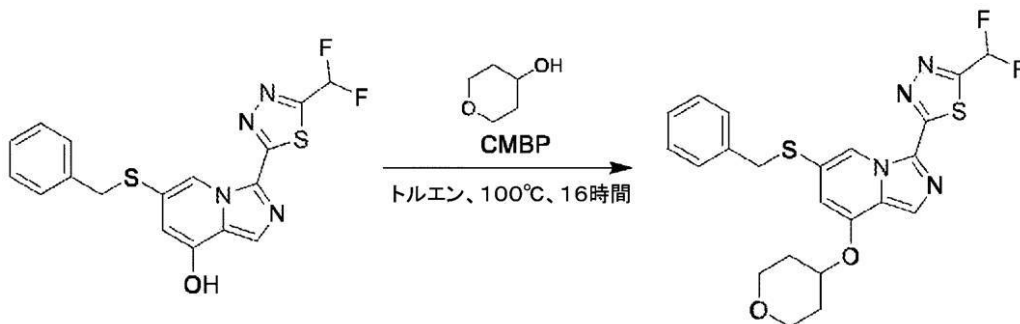
中間体140.1の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

20

【1349】

【化303】



30

【1350】

トルエン(2mL)中の6-(ベンジルチオ)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-オール(60mg、153.68μmol)の溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(31.39mg、307.35μmol、30.77μL)及びCMBP(74.18mg、307.35μmol)を加えた。混合物を脱気し、N₂(3×)でパージした。混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで、EtOAc(45mL)で希釈した。有機層をブライン(20mL; 2×)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3/1)によって精製して、生成物2-(6-(ベンジルチオ)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(40mg、65.75μmol、収率42.78%、純度78%)を黄色固体として得た。

40

【1351】

RT 0.578分(方法1); m/z 475.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.25 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23

50

(m, 1H), 7.07 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.53–4.47 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03–3.97 (m, 2H), 3.63–3.57 (m, 2H), 2.05–1.99 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 2H)。

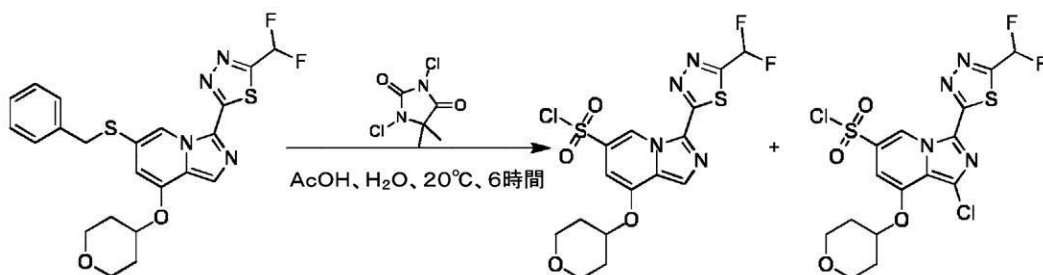
【 1 3 5 2 】

中間体 140.2 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド及び1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

【 1 3 5 3 】

【化 3 0 4】



【 1 3 5 4 】

AcOH (0.6 mL) 及び H₂O (0.3 mL) 中の 2-(6-ベンジルスルファニル-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール (40 mg、84.29 μmol) の混合物に、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (49.82 mg、252.87 μmol) を 0℃ で加えた。混合物を 20℃ で 6 時間攪拌し、次いで、DCM (15 mL) で希釈した。有機層をブライン (20 mL; 2 x) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【 1 3 5 5 】

実施例 140 の調製

3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド及び実施例 1 4 1 1 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【 1 3 5 6 】

【化 3 0 5】



【 1 3 5 7 】

DCM (0.5 mL) 中の 1-メチルシクロプロパンアミン (19.09 mg、177.44 μmol 、HCl 塩) の混合物に、DIEA (34.40 mg、266.15 μmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌する。

ol、46.36 μ L) 及び 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(20 mg、44.36 μ mol) 及び 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(20 mg、41.21 μ mol) の混合物を-10℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物をMeOH(3 mL)で希釈し、濾過し、濾液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 49%~79%、10分)により精製し、凍結乾燥して、生成物3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(2.25 mg、4.22 μ mol、収率9.51%、純度91%)を淡黄色固体として、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(2.66 mg、4.60 μ mol、収率10.38%、純度90%)を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【1358】

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1359】

RT 0.511分(方法1); m/z 486.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09 (t, J=52.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.94 (t, J=4.0 Hz, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。

【1360】

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1361】

RT 0.509分(方法1); m/z 520.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.78 (s, 1H), 7.08 (t, J=52.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.93 (t, J=4.0 Hz, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H)。

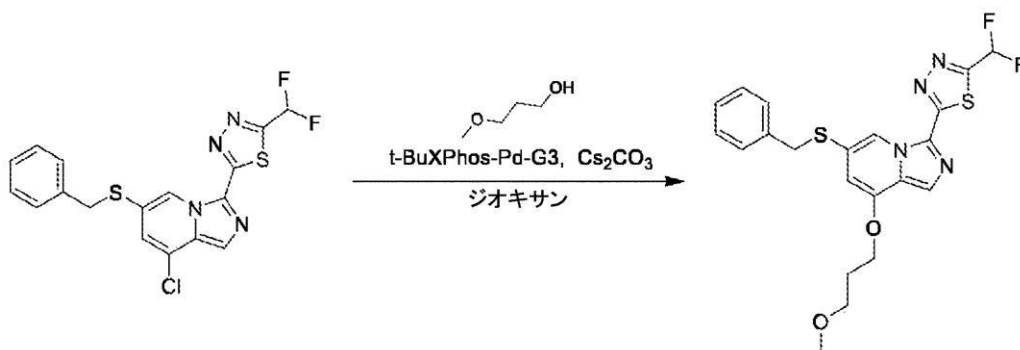
【1362】

中間体142.1の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール

【1363】

【化 3 0 6】



10

【1 3 6 4】

ジオキサン (5 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール (250.00 mg、611.43 μmol) 及び 3-メトキシプロパン-1-オール (220.41 mg、2.45 mmol、233.98 μL) の混合物に、 Cs_2CO_3 (398.43 mg、1.22 mmol) 及び $t\text{-BuXPhos-Pd-G3}$ (52.24 mg、61.14 μmol) を加えた。混合物を脱気し、 N_2 (3 $\times$) でパージし、 N_2 雰囲気下、100 $^\circ\text{C}$ で 16 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~70% 石油エーテル / 酢酸エチル @ 20 mL / 分の溶離液) によって精製して、生成物 2-(6-(ベンジルチオ)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール (120 mg、168.64 μmol 、収率 27.58%、純度 65%) を黄色固体として得た。

20

【1 3 6 5】

RT 0.565 分 (方法 1) ; m/z 462.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 9.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.07 (t, $J=56.0\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 (t, $J=4.0\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J=4.0\text{ Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 2H)。

30

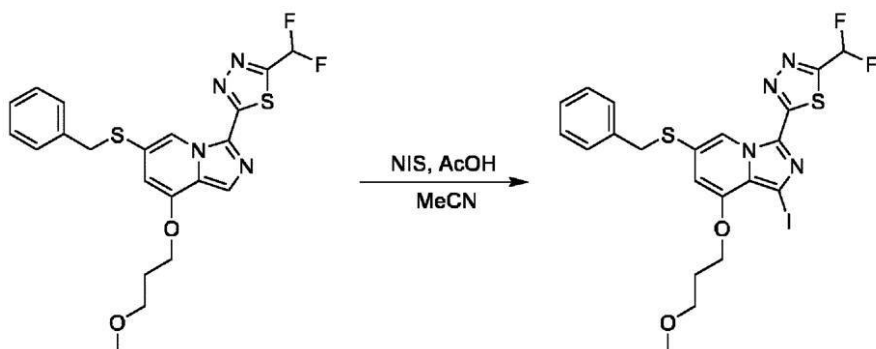
【1 3 6 6】

中間体 142.2 の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール

【1 3 6 7】

【化 3 0 7】



40

【1 3 6 8】

50

MeCN (1.5 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (70.00 mg、151.34 μmol) の混合物に、NIS (51.07 mg、227.01 μmol) 及び AcOH (27.26 mg、454.02 μmol 、25.97 μL) を加えた。反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を次の工程に直接使用した。

【1369】

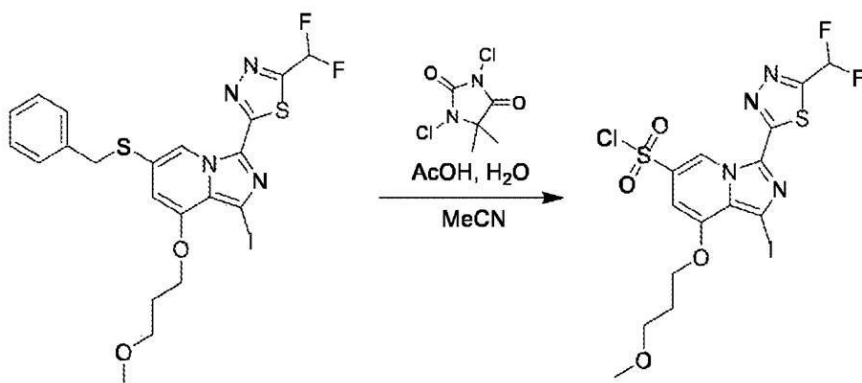
中間体 142.3 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

10

【1370】

【化308】



20

【1371】

0℃の MeCN (1 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (70 mg、118.96 μmol 、理論量、前の工程からの反応混合物) の混合物に、H₂O (4.29 mg、237.92 μmol 、4.29 μL)、AcOH (14.29 mg、237.92 μmol 、13.61 μL) 及び 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (46.87 mg、237.92 μmol) を加えた。次いで、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を次の工程に直接使用した。

30

【1372】

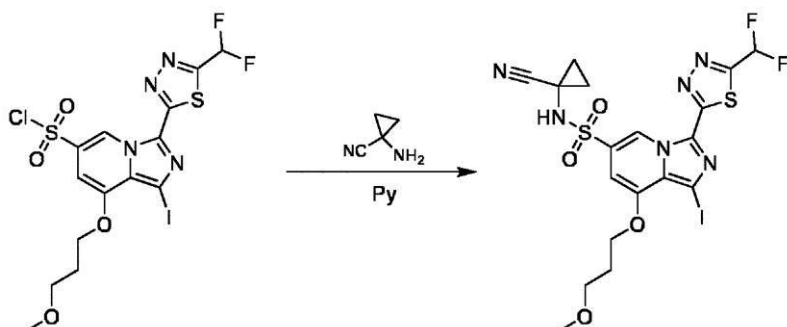
実施例 142 の調製

N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1373】

【化309】

40



50

【1374】

ピリジン (1.5 mL) 中の 1-アミノシクロプロパンカルボニトリル (30.53 mg、371.84 μmol) の混合物に、3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド (70 mg、123.95 μmol 、理論量、前の工程からの反応混合物) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、分離し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1/1) により精製して、生成物 N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、22.12 μmol 、収率 17.84%、純度 90%) を黄色固体として得た。

10

【1375】

RT 0.491 分 (方法 1) ; m/z 611.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)。

【1376】

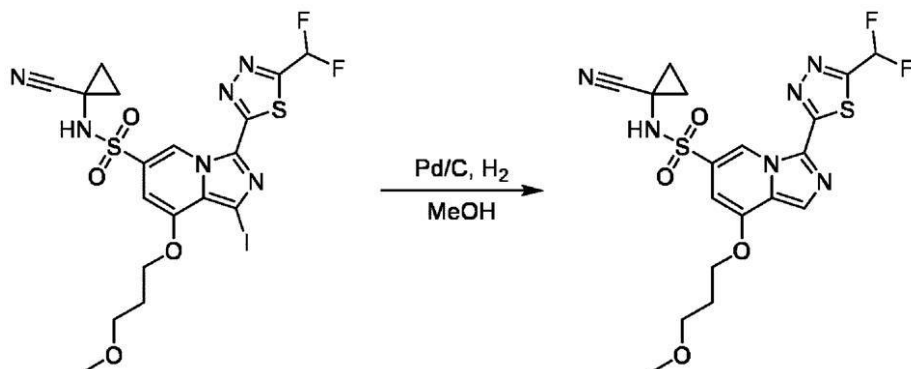
実施例 143 の調製

N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

20

【1377】

【化 310】



30

【1378】

MeOH (3 mL) 中の N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、24.57 μmol) の混合物に、Pd/C (5 mg、純度 10%) を加えた。反応混合物を H₂ (バルーン、15 psi) (3×) で脱気し、次いで 20℃ で 2 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ；移動相：A：水中 0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：22%~52%、10 分) により精製して、生成物 N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (1.9 mg、3.92 μmol 、収率 15.96%、純度 100%) を淡黄色固体として得た。

40

【1379】

RT 0.511 分 (方法 1) ; m/z 485.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (t, J = 50.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.34 (t,

50

$J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H), 3.55 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H), 3.28 (s, 3 H), $2.12 - 2.09$ (m, 2 H), 1.40 (br, 2 H), 1.31 (br, 2 H)。

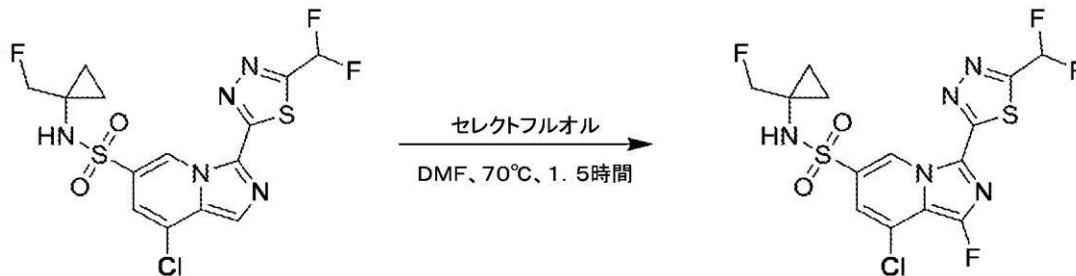
【1380】

実施例 146a の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-フルオロ-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1381】

【化311】



10

【1382】

DMF (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (10 mg, $22.84 \mu\text{mol}$) の溶液に、セレクトフルオル (24.27 mg, $68.52 \mu\text{mol}$) を加えた。混合物を N_2 (3x) で脱気し、 70°C で 1.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (5 mL; 3x) で抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残留物を得、これを分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、生成物 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-フルオロ-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (5 mg, $9.87 \mu\text{mol}$ 、収率 28.82%、純度 90%) を黄色固体として得た。

20

【1383】

RT 0.511 分 (方法 1) ; m/z 455.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (ESI⁺)

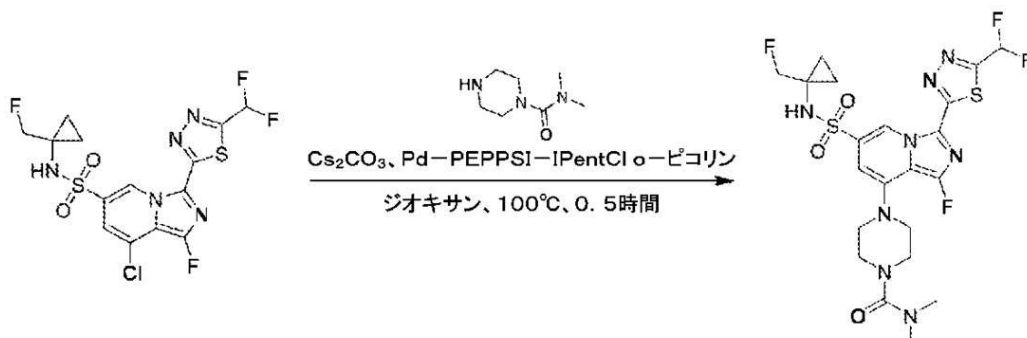
【1384】

実施例 146 の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-フルオロ-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1385】

【化312】



40

50

【1386】

ジオキサン（1 mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-フルオロ-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（5 mg、10.97 μ mol）、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（6.90 mg、43.8 μ mol）及びCS₂CO₃（10.72 mg、32.91 μ mol）の溶液に、Pd-PEPPSI-IPentCl-ピコリン（1.07 mg、1.10 μ mol）を加えた。混合物をN₂（3×）で脱気し、100℃で30分間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を分取TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝0：1）及び分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*25 mm*10 μ m；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：38%～68%、10分）により精製し、次いで凍結乾燥して、生成物4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-フルオロ-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（6 mg、8.85 μ mol、収率80.63%、純度85%）を黄色固体として得た。

10

【1387】

RT 0.486分（方法1）；m/z 577.1（M+H）⁺（ESI⁺）；¹H NMR（CDCl₃ 400 MHz）：9.76（s, 1H），7.01（t, J=5.4 Hz, 1H），6.53（s, 1H），5.45（s, 1H），4.29（d, J=48.4 Hz, 2H），3.50（t, J=4.4 Hz, 4H），3.25（t, J=4.4 Hz, 4H），2.90（s, 6H），1.18-1.14（m, 2H），0.89（t, J=6.4 Hz, 1H）

20

【1388】

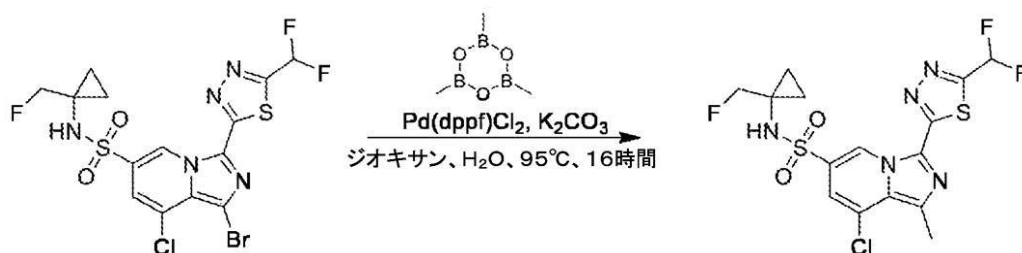
実施例147の調製

8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1389】

【化313】

30



【1390】

ジオキサン（1 mL）中の1-ブromo-8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（20 mg、38.70 μ mol）の溶液に、H₂O（0.1 mL）、K₂CO₃（10.70 mg、77.40 μ mol）、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン（3.5 M、5.53 μ L、純度50%）及びPd（dppf）Cl₂（2.83 mg、3.87 μ mol）を加えた。混合物を脱気し、N₂（3×）でパージし、80℃で16時間攪拌した。濾過後、濾液を蒸発させた。得られた残留物を分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μ m；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；30%～60%、10分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チ

40

50

アジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(13mg、28.48 μ mol、収率49.06%、純度99%)を淡黄色固体として得た。

【1391】

RT 0.460分(方法1); m/z 451.9 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.77 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.6 (t, J=53.2Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.25 (d, J=48.4Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 0.85-0.76 (m, 4H)。

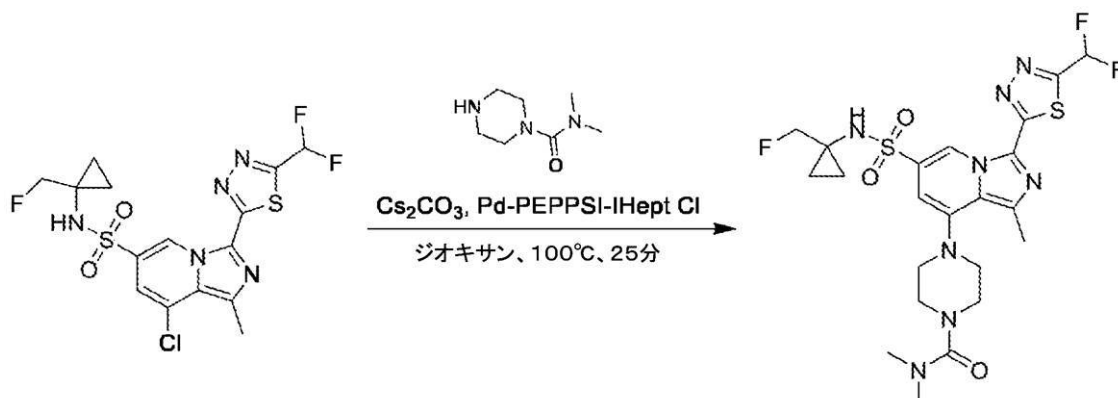
【1392】

実施例148の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1393】

【化314】



【1394】

ジオキサン(0.5mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(13mg、28.77 μ mol)の溶液に、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(9.05mg、57.54 μ mol)、Pd-PEPPSI-IPent Cl o-ピコリン(2.48mg、2.88 μ mol)及びCS₂CO₃(18.75mg、57.54 μ mol)を加えた。反応混合物をN₂(3×)で脱気し、100°Cで30分間攪拌した。濾過後、濾液を蒸発させて残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μ m;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;38%-68%、10分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(0.5mg、7.68e-1 μ mol、収率2.67%、純度88%)を黄色固体として得た。

【1395】

RT 0.453分(方法1); m/z 573.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (t, J=53.2Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.21 (d, J=49.2Hz, 2H), 3.46-3.44 (m, 4H), 3.07-3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 0.84-0.80 (m, 2

H), 0.78–0.76 (m, 2H)。

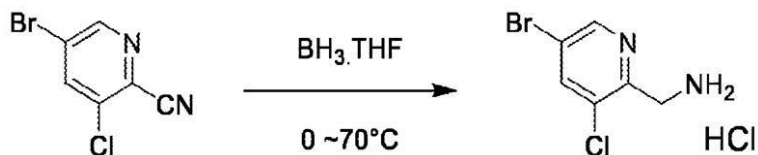
【1396】

中間体149.1の調製

(5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

【1397】

【化315】



10

【1398】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の5-ブromo-3-クロロピコリノニトリル (2.0 g、9.20 mmol) の混合物に、BH₃·THF (1 M、11.04 mL) を0℃で加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した後、それを20℃に加温し、この温度で更に30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、メタノール (10 mL) を5分間かけて滴下してクエンチした。混合物を70℃に加熱し、この温度で30分間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、粗生成物 (2.2 g) を淡褐色固体として得た。粗生成物をHCl (水溶液、2 M、20 mL) に溶解し、ジクロロメタン (20 mL; 2 x) で洗浄した。水相を真空下で濃縮して、生成物 (5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (1.5 g、4.07 mmol、収率44.26%、純度70%、HCl塩) を淡褐色固体として得た。

20

【1399】

RT 0.18分 (方法2); m/z 222.9 (M+H) + (ESI+), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.69 (br, 3H), 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J=6.2 Hz, 2H)。

【1400】

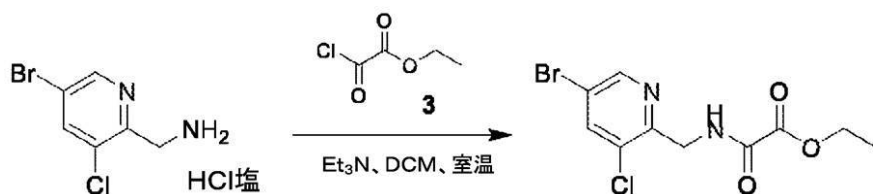
中間体149.2の調製

エチル2-((5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート

30

【1401】

【化316】



【1402】

0℃のジクロロメタン (30 mL) 中の(5-ブromo-3-クロロ-2-ピリジル)メタンアミン (1.5 g、5.82 mmol、HCl塩) の混合物に、DIPEA (2.25 g、17.45 mmol) を加えた。次いで、エチル2-クロロ-2-オキソアセテート (952.77 mg、6.98 mmol) を5分間かけて加え、混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物を20℃に加温し、この温度で30分間攪拌した。混合物をNaHCO₃溶液 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=10:1~1:1) によって精製して、生成物エチル2-((5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート (1300 mg、3.64 mmol、収率62.57%)

40

50

、純度 65.6%) を白色固体として得た。

【1403】

RT 0.61分(方法1); m/z 322.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)。

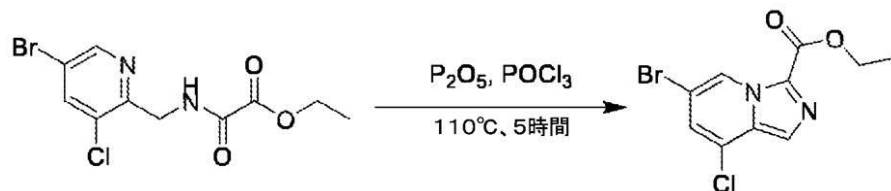
【1404】

中間体149.3の調製

エチル6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1405】

【化317】



10

【1406】

0℃のPOCl₃ (15 mL) 中のエチル2-((5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセテート (1300 mg、4.04 mmol) の混合物に、五酸化リン (2.87 g、20.21 mmol) を加えた。混合物を110℃に加熱し、この温度で5時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解させ、水 (30 mL) 及び飽和NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で洗浄した。次いで、それを最後に真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 4 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~30% 酢酸エチル/石油エーテル勾配@30 mL/分の溶離液) によって精製して、生成物エチル6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート (900 mg、2.97 mmol、収率73.34%) を白色固体として得た。

20

【1407】

RT 0.718分(方法1)、 m/z 304.8 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)、¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.65–4.42 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 3H)。

30

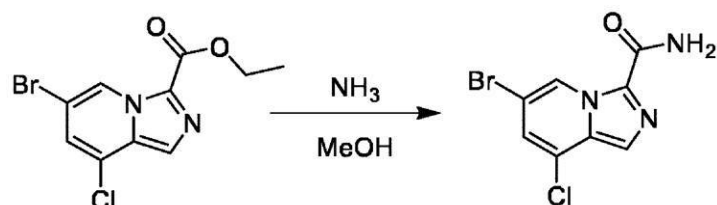
【1408】

中間体149.4の調製

6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【1409】

【化318】



40

【1410】

NH₃/MeOH (7 M、59.30 mL) 中のエチル6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート (3 g、9.88 mmol) の溶液を25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH (5 mL) で洗浄して、生成物6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (2.6 g、9.47 mmol、収率95.83%) を白色固体として得た。

50

【1411】

RT 0.45分(方法3); m/z 275.9 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.62 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.55 (s, 1H)。

【1412】

中間体149.5の調製

6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボチオアミド

【1413】

【化319】



10

【1414】

トルエン(40mL)中の6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(4g、14.57mmol)の懸濁液に、TFA(1.66g、14.57mmol、1.08mL)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をトルエン(40mL)で希釈した。ローソン試薬(17.68g、43.72mmol)を加え、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をMeOH(60mL)で50℃にて1時間粉碎した。濾過後、濾液ケーキを回収し、減圧下で乾燥させて、生成物6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボチオアミド(3.94g、12.84mmol、収率88.10%、純度94.68%)を褐色固体として得た。

20

【1415】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 10.76 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

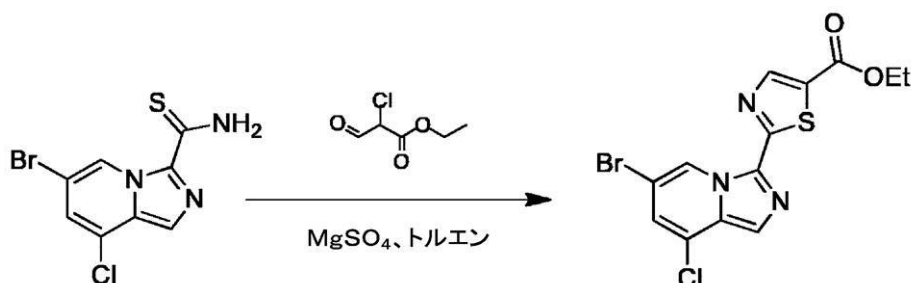
【1416】

中間体149.6の調製。

エチル2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

【1417】

【化320】



40

【1418】

トルエン(15mL)中のエチル2-クロロ-3-オキソプロパノエート(4.77g、31.67mmol)の溶液に、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボチオアミド(2g、6.88mmol)及びMgSO₄(1.66g、13.77mmol)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をMeOH(20mL)中、17℃で8分間粉碎し、

50

沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させて、生成物エチル 2-（6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル）チアゾール-5-カルボキシレート（2 g、4.52 mmol、収率 87.424%）を褐色固体として得た。

【1419】

RT 0.702 分； m/z 385.8 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.41–4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41–1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

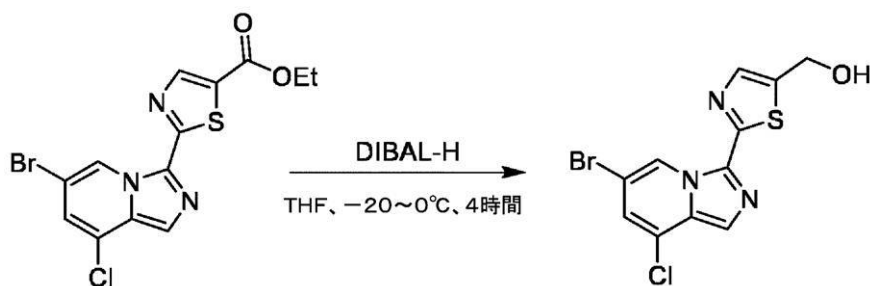
【1420】

中間体 149.7 の調製

（2-（6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル）メタノール

【1421】

【化321】



【1422】

THF (30 mL) 中のエチル 2-（6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル）チアゾール-5-カルボキシレート（1000 mg、2.59 mmol）の溶液に、DIBAL-H（1 M、10.35 mL）を N₂ 下 -20℃ で 6 分間かけて滴下添加した。反応混合物を -20℃ で 2 時間、0℃ で更に 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl（水溶液、飽和、4 mL）及び MeOH（4 mL）でクエンチし、次いでシリカゲルを通して濾過し、THF（20 mL；3 x）で抽出した。濾液を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を MeOH（15 mL）中で粉碎した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、生成物[2-（6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル）チアゾール-5-イル]メタノール（490 mg、1.42 mmol、収率 54.98%、純度 100%）を黄色固体として得た。

【1423】

RT 0.450 分（方法 4）； m/z 345.9 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.96 (s, 2H)。

【1424】

中間体 149.8 の調製

2-（6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル）チアゾール-5-カルバルデヒド

【1425】

10

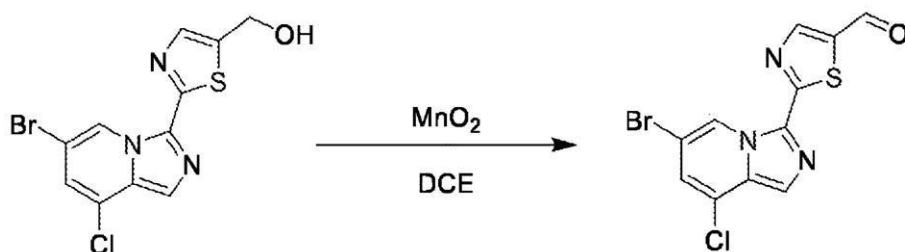
20

30

40

50

【化 3 2 2】



【1 4 2 6】

10

1, 2-ジクロロエタン (7 mL) 中の [2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) チアゾール-5-イル] メタノール (500 mg、1.45 mmol) の溶液に、 MnO_2 (1.26 g、14.51 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃で 20 分間攪拌し、濾過し、ケーキを DCM (20 mL、3×) で洗浄した。濾液を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物 2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) チアゾール-5-カルバルデヒド (327 mg、931.66 μmol 、収率 64.21%、純度 97.610%) を黄色固体として得た。

【1 4 2 7】

20

RT 0.495 分 (方法 4) ; m/z 343.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.01 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (s, 1H)。

【1 4 2 8】

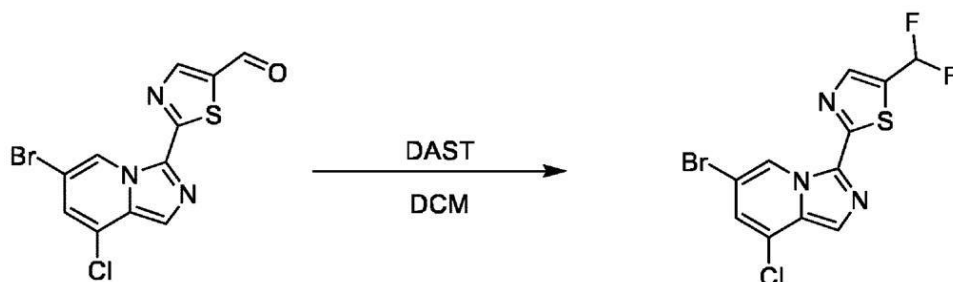
中間体 149.9 の調製

2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -5-(ジフルオロメチル) チアゾール

【1 4 2 9】

【化 3 2 3】

30



【1 4 3 0】

40

DCM (15 mL) 中の 2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) チアゾール-5-カルバルデヒド (327 mg、954.47 μmol) の溶液に、DCM (0.6 mL) 中の DAST (1.54 g、9.54 mmol、1.26 mL) の溶液を N_2 下、-15℃で滴下添加した。混合物を -15℃で 2 時間、0℃で更に 2 時間、20℃で更に 3 時間攪拌した。混合物を -15℃で NH_4Cl (水溶液、飽和、5 mL) でクエンチし、水 (40 mL) で希釈し、DCM (20 mL、3×) で抽出した。有機相を分離し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、圧力下で濃縮して、生成物 2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -5-(ジフルオロメチル) チアゾール (360 mg、粗製物) を黄色固体として得た。

【1 4 3 1】

50

RT 0.542 分 (方法 4) ; m/z 366.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.73-9.72 (m, 1H), 8.05-

8.04 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.12–6.84 (m, 2H)。

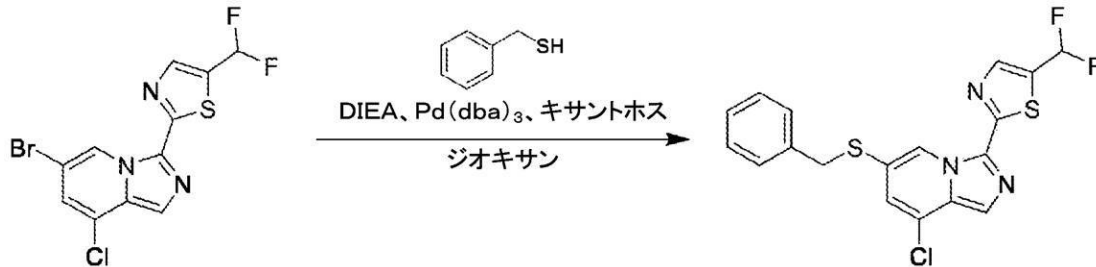
【1432】

中間体149.10の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール

【1433】

【化324】



10

【1434】

1,4-ジオキサン(4 mL)中の2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール(234 mg、510.59 μmol 、純度79.555%)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46.76 mg、51.06 μmol)及びキサントホス(29.54 mg、51.06 μmol)の溶液に、DIEA(197.97 mg、1.53 mmol、266.80 μL)及びフェニルメタンチオール(63.42 mg、510.59 μmol 、59.83 μL)を N_2 下で加えた。混合物を N_2 (3x)で脱気し、窒素雰囲気下、100℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(石油エーテル：酢酸エチル=10:1)によって精製して、生成物2-(6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール(140 mg、338.10 μmol 、収率66.22%、純度98.504%)を黄色固体として得た。

20

【1435】

RT 0.595分(方法4); m/z 408.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) 9.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 5H), 6.97 (t, $J = 55.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.15 (s, 2H)。

30

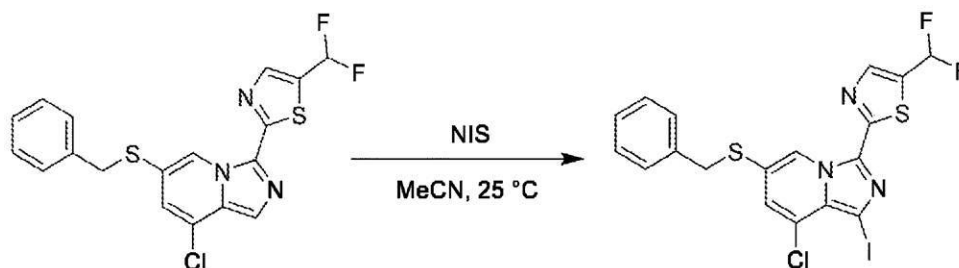
【1436】

中間体149.11の調製

2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロ-1-ヨドイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール

【1437】

【化325】



40

【1438】

MeCN(3 mL)中の2-(6-ベンジルスルファニル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール

50

， 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) チアゾール (74 mg、181.42 μmol) の溶液に、NIS (40.82 mg、181.42 μmol) を加えた。混合物を 25℃で 16 時間攪拌し、次いで AcOH (32.68 mg、544.27 μmol 、31.13 μL) を 25℃で加え、混合物を更に 1 時間攪拌した。2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8 - クロロ - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) チアゾールの反応混合物を精製することなく次の工程に使用した。

【1439】

RT 0.766 分 (方法 3) ; m/z 533.9 ($M+H$)⁺ (ESI^+)。

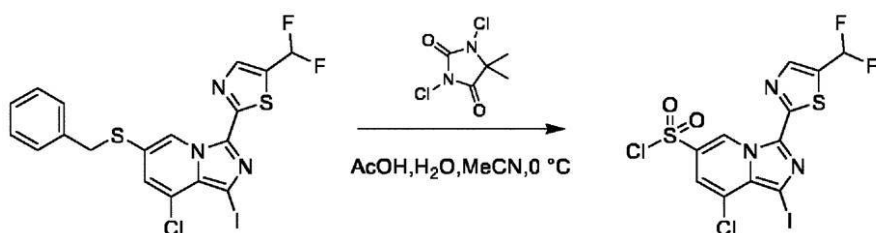
【1440】

中間体 149.12 の調製

8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホニルクロリド

【1441】

【化 326】



10

20

【1442】

0℃で、MeCN (3 mL) 中の 2 - (6 - (ベンジルチオ) - 8 - クロロ - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) チアゾール (78 mg、146.13 μmol 、理論量) の先の懸濁液に、AcOH (17.55 mg、292.25 μmol 、16.71 μL)、H₂O (5.27 mg、292.25 μmol 、5.27 μL) 及び 1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (57.58 mg、292.25 μmol) を連続して加えた。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホニルクロリド (74.35 mg、理論重量) の反応混合物を精製せずに次の工程に直接使用した。

30

【1443】

RT 0.684 分 (方法 3) ; m/z 509.8 ($M+H$)⁺ (ESI^+) ;

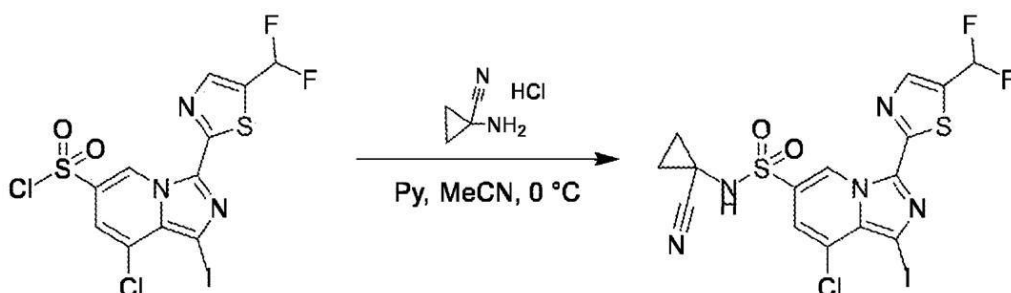
【1444】

実施例 149 の調製

8 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - ヨードイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【1445】

【化 327】



40

50

【1446】

ピリジン (2.94 g、37.17 mmol、3 mL) 中の1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリル (51.98 mg、438.38 μ mol、HCl 塩) の溶液に、8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド (74.35 mg、粗製物、理論重量) を含有する反応混合物を 0℃ で 3 分間、滴下添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (15 mL; 3 x) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、生成物 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (64 mg、97.79 μ mol、収率 66.92%、純度 84.915%) を黄色固体として得た。

10

【1447】

RT 0.611 分 (方法 4) ; m/z 555.8 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32-7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.13-6.85 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H)。

【1448】

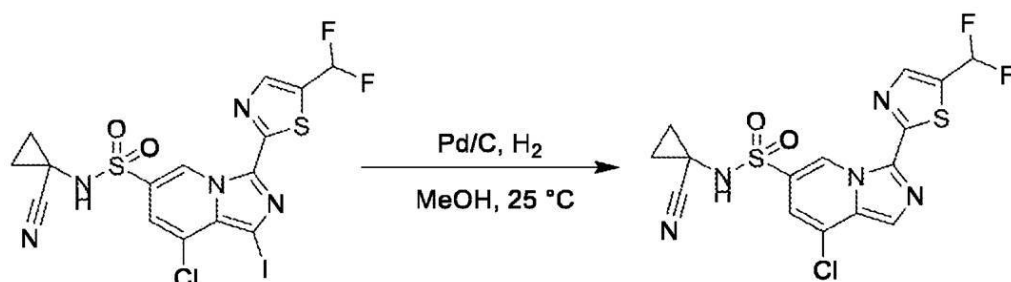
実施例 150 の調製

20

8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボキサミド

【1449】

【化328】



30

【1450】

MeOH (3 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、89.97 μ mol) の溶液に、Pd/C (50.00 mg、46.98 μ mol、純度 10%) を加えた。反応物を H₂ (バルーン、15 psi、3 x) で脱気し、25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH (3 mL; 2 回) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド (26 mg、28.43 μ mol、収率 31.60%) を黄色固体として得た。

40

【1451】

RT 0.558 分 (方法 3) ; m/z 430.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) ;

【1452】

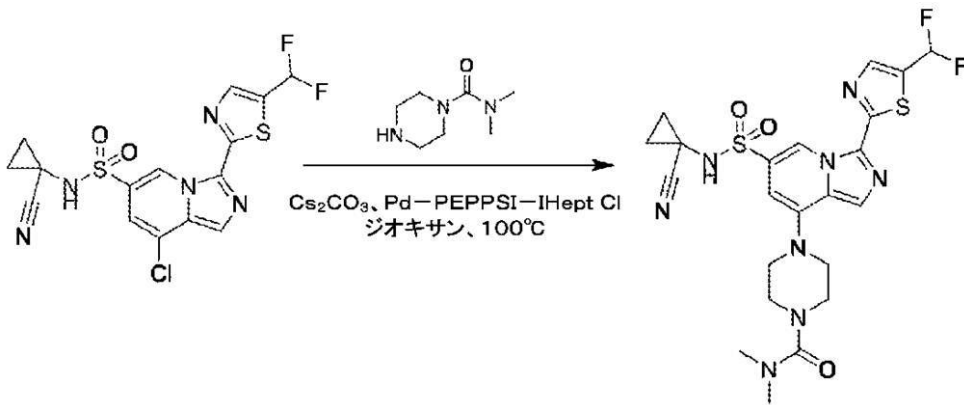
実施例 151 の調製

4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

50

【 1 4 5 3 】

【 化 3 2 9 】



10

【 1 4 5 4 】

ジオキサン (0.5 mL) 中の N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (10.97 mg、69.79 μmol) 及び 8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、34.90 μmol) の溶液に、 N_2 下で Cs_2CO_3 (22.74 mg、69.79 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPent Cl o-ピコリン (1.70 mg、1.74 μmol) を加え、混合物を 100°C で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) によって精製して、不純生成物を得て、これを更に分取 HPLC (カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μm ；移動相：A：水中 0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：40%~70%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (4.98 mg、8.16 μmol 、収率 23.38%) を黄色固体として得た。

20

30

【 1 4 5 5 】

RT 0.552 分 (方法 3)； m/z 551.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+)； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (t, $J=54.8\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H)。

【 1 4 5 6 】

実施例 152 の調製

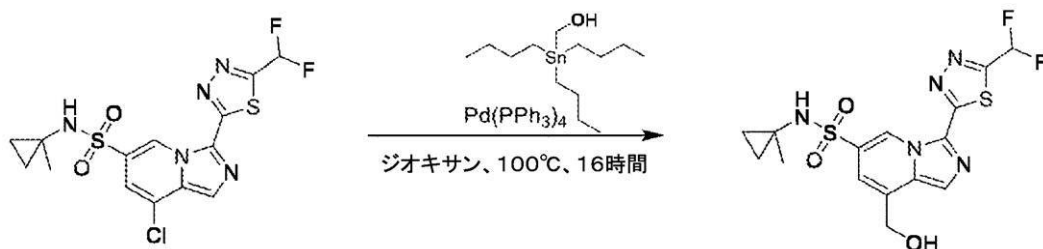
3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【 1 4 5 7 】

50

【化 3 3 0】



【1 4 5 8】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、47.64 μmol) 及び (トリブチルスタンニル)メタノール (152.95 mg、476.35 μmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (5.50 mg、4.76 μmol) を加えた。混合物を N₂ (3 x) で脱気し、N₂ 雰囲気下、100°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を 20°C に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を最初に分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) によって精製し、次いで更に分取 HPLC (カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 25 mm * 5 μm ；移動相：A：水中 0.225 % ギ酸、B：MeCN；B%：30% ~ 50%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、28.89 μmol 、収率 60.64%、純度 60%) を黄色固体として得た。

【1 4 5 9】

RT 0.443 分 (方法 1)；m/z 415.9 (M+H)⁺ (ESI⁺)

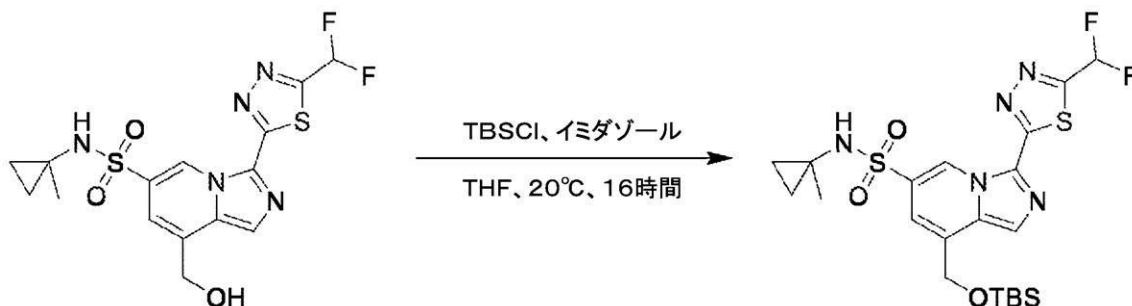
【1 4 6 0】

中間体 152.1 の調製

8-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 4 6 1】

【化 3 3 1】



【1 4 6 2】

THF (1 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、21.66 μmol 、純度 60%) 及び TBSCl (6.53 mg、43.33 μmol 、5.31 μL) の溶液に、イミダゾール (2.95 mg、43.33 μmol) を加えた。混合物を 20°C で 16 時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (30 mL；3 x) で抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 T

LC（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により精製して、生成物 ８－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－*N*－（１－メチルシクロプロピル）イミダゾ〔１，５－*a*〕ピリジン－６－スルホンアミド（１５ｍｇ、２１．２４μｍｏｌ、収率 ９８．０４％、純度 ７５％）を黄色固体として得た。

【１４６３】

RT ０．６３１分（方法１）；*m/z* ５３０．１（*M*＋*H*)⁺（*ESI*⁺）。

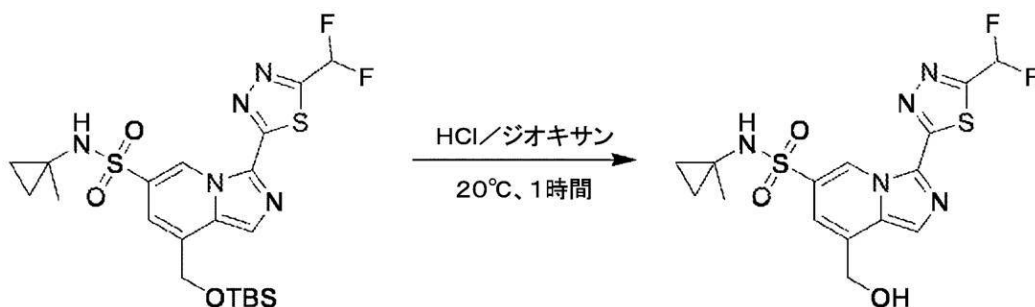
【１４６４】

実施例 １５２の別の調製

３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－８－（ヒドロキシメチル）－*N*－（１－メチルシクロプロピル）イミダゾ〔１，５－*a*〕ピリジン－６－スルホンアミド

【１４６５】

【化 ３３２】



【１４６６】

HCl／ジオキサン（４Ｍ、３．００ｍＬ）中の ８－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－*N*－（１－メチルシクロプロピル）イミダゾ〔１，５－*a*〕ピリジン－６－スルホンアミド（１５ｍｇ、２８．３２μｍｏｌ）の溶液を ２０℃で １時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを MeOH（０．５ｍＬ）で ２０℃にて １時間粉砕した。濾過後、ケーキを回収し、真空下で乾燥させて、生成物 ３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－８－（ヒドロキシメチル）－*N*－（１－メチルシクロプロピル）イミダゾ〔１，５－*a*〕ピリジン－６－スルホンアミド（８．１４ｍｇ、１８．２４μｍｏｌ、収率 ６４．４２％、純度 ９３．１％）を黄色固体として得た。

【１４６７】

RT ０．４０５分（方法１）；*m/z* ４１６．０（*M*＋*H*)⁺（*ESI*⁺）；¹H NMR（DMSO-*d*₆，４００MHz）：９．８２（*s*，１H），８．５６（*s*，１H），７．９８（*s*，１H），７．６９（*t*，*J*＝５３．４Hz，１H），７．４１（*d*，*J*＝１．４Hz，１H），５．８０（*t*，*J*＝５．６Hz，１H），４．８５（*d*，*J*＝５．６Hz，２H），１．１９（*s*，３H），０．７０（*t*，*J*＝５．６Hz，２H），０．４６（*dd*，*J*＝６．４Hz，４．８Hz，２H）。

【１４６８】

中間体 １５３の調製

３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－*N*－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ〔１，５－*a*〕ピリジン－６－スルホンアミド

【１４６９】

10

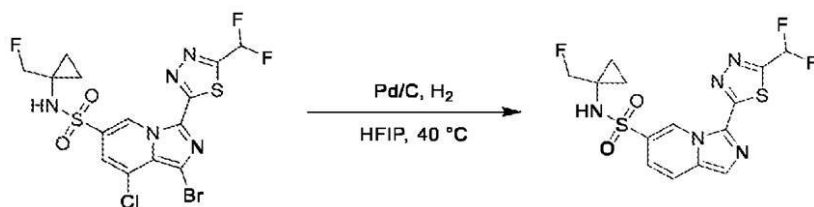
20

30

40

50

【化 3 3 3】



【1 4 7 0】

3つのバッチを並行して行い、後処理のために合わせた。

10

【1 4 7 1】

HFIP (15 mL) 及び THF (15 mL) 中の 1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (500 mg、967.60 μmol) の混合物に、Pd/C (160 mg、純度 10%) 及び DIEA (250.11 mg、1.94 mmol、337.08 μL) を加えた。反応混合物を H_2 (15 psi、3 $\times$) で脱気し、40 °C で 16 時間攪拌した。3つの反応混合物を合わせ、EtOAc (50 mL) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を EtOAc (50 mL) に溶解した。有機層を NaHCO_3 (水溶液、飽和、30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1.15 g の粗混合物を得た。

20

【1 4 7 2】

50 mg の粗残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (11.4 mg、28.26 μmol 、収率 24.75%、純度 100%) を白色固体として得た。

【1 4 7 3】

RT 0.440 分 (方法 1) ; m/z 403.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 10.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.6\text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H), 7.36 (dd, $J=10.8\text{ Hz}$, 1.2 Hz , 1H), 7.09 (t, $J=53.6\text{ Hz}$, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.29 (d, $J=48.4\text{ Hz}$), 1.15–1.11 (m, 2H), 0.90–0.87 (dd, $J=6.4\text{ Hz}$, 4.8 Hz , 2H)。

30

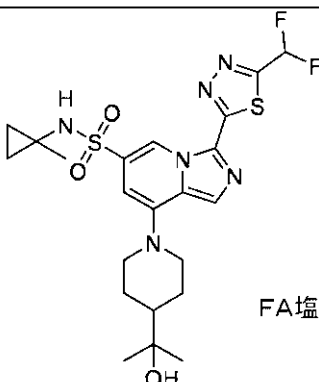
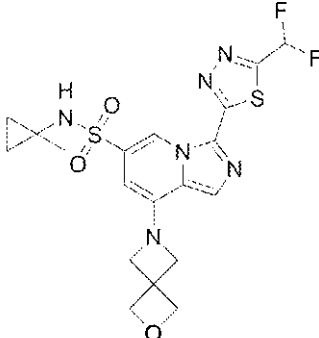
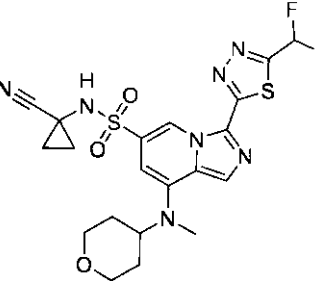
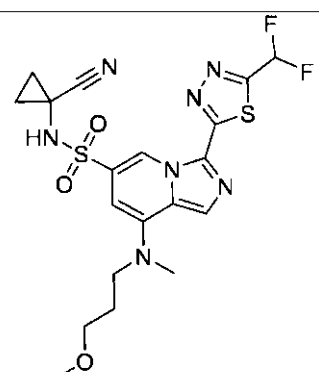
【1 4 7 4】

以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する化合物と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体から出発して調製した。

【1 4 7 5】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
157	 FA塩	7.16%	手順1	RT 0.474分(方法1)、 m/z527.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.56(s, 1H), 8.38(brs, 1H), 8.36(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.67(t, J=53.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 4.18(brs, 1H), 3.84(d, J=12.0Hz, 2H), 2.83(t, J=11.2Hz, 2H), 1.87(d, J=5.2Hz, 2H), 1.53(d, J=5.2Hz, 2H), 1.50-1.48(m, 1H), 1.15(s, 3H), 1.10(s, 6H), 0.72(s, 2H), 0.44(s, 2H)
158		7.64%	手順1	RT 0.443分(方法1)、 m/z483.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.36(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.67(t, J=52.8Hz, 1H), 6.05(s, 1H), 4.78(s, 4H), 4.45(s, 4H), 1.17(s, 3H), 0.71(t, J=6.8Hz, 2H), 0.46-0.42(m, 2H)
159		20.44%	手順1	RT 0.369分(方法2); m/z510.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.58(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.68(t, J=52.0Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.10-4.05(m, 1H), 4.04-3.92(m, 2H), 3.44-3.41(m, 2H), 2.95(s, 3H), 1.94-1.90(m, 2H), 1.74-1.71(m, 2H), 1.44-1.43(m, 2H), 1.38-1.37(m, 2H)。
160		13.86%	手順1	RT 0.440分(方法1); m/z498.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.55(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.68(t, J=52.0Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 3.63(t, J=7.6Hz, 1H), 3.41(t, J=6.0Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 3.15(s, 3H), 1.94-1.87(m, 2H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.39-1.35(m, 2H)。

10

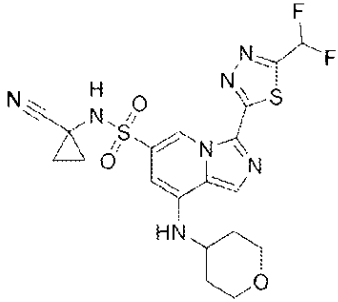
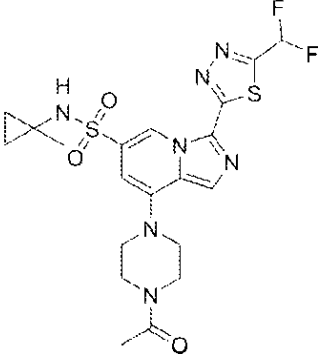
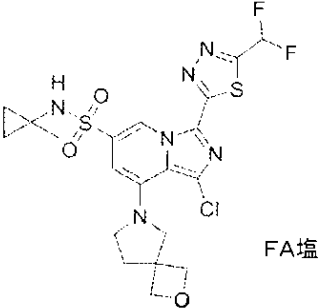
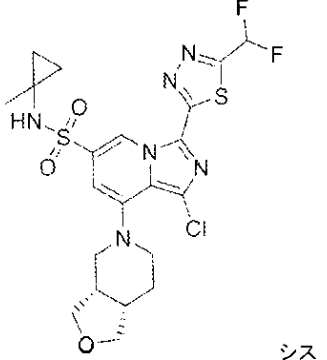
20

30

40

【1477】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
161		8.26%	手順1	RT 0.439 分(方法1); m/z 496.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 40 °C): 9.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (t, J=52.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.48 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.02 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H).
162		23.39%	手順1	RT 0.438 分(方法1); m/z 512.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 40 °C): 9.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.72 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.45 (t, J=6.0 Hz, 2H).
163		14.02%	手順1	RT 0.490 分(方法1); m/z 531.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 40 °C): 9.55 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.63 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.29 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.74 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.46 (d, J=5.2 Hz, 2H).
164		3.23%	手順1	RT 0.506 分(方法1); m/z 544.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 40 °C): 9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 (t, J=56.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.77-0.71 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H).

10

20

30

40

【1478】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
165		19.00%	手順1	RT 0.512分(方法1)、 m/z 545.0(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.54(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.68(t, J=53.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 3.82-3.77(m, 2H), 3.67(d, J=8.4Hz, 1H), 3.59(d, J=8.4Hz, 1H), 3.50(t, J=6.8Hz, 2H), 3.44-3.35(m, 2H), 2.05-2.00(m, 2H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.74(t, J=5.6Hz, 2H), 0.46(t, J=6.0Hz, 2H)
166		4.93%	手順1	RT 0.596分(方法1); m/z 560.9(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 9.59(d, J=1.0Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 7.68(t, J=53.2Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 3.48(brd, J=12.4Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.18-3.15(m, 1H), 2.72-2.68(m, 2H), 1.91(brd, J=7.6Hz, 1H), 1.73(brd, J=9.6Hz, 1H), 1.64-1.56(m, 2H), 1.55(brd, J=1.2Hz, 1H), 1.17(s, 3H), 1.10(d, J=6.0Hz, 3H), 0.74-0.72(m, 2H), 0.47-0.44(m, 2H)

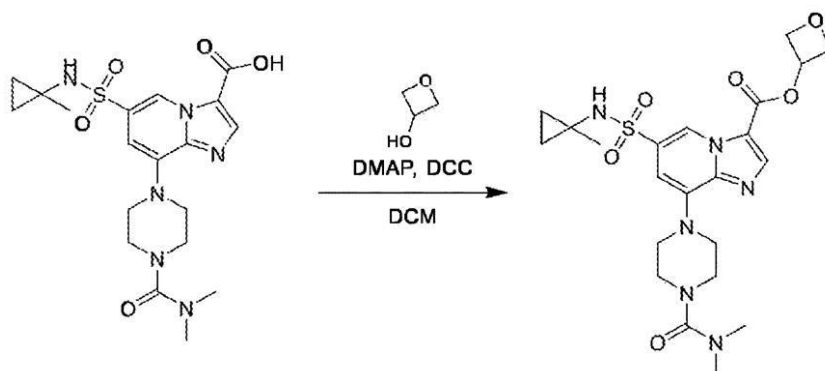
【 1 4 7 9 】

実施例 168 の調製

オキセタン-3-イル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-
6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
ジン-3-カルボキシレート

【 1 4 8 0 】

【化 3 3 4】



【 1 4 8 1 】

DCM (0.5 mL) 中の 8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (10 mg、22.20 μ mol)、オキセタン-3-オール (1.97 mg、26.64 μ mol)、DMAP (542.35 μ g、4.44 μ mol) 及び DCC (5.50 mg、26.64 μ mol、5.39 μ L) の溶液を 20℃で 1 時間攪拌した。溶液を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL; 3 x) で抽出

した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150*50 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 10 mmol NH_4HCO_3 、B: MeCN; B%: 25%~55%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 オキセタン-3-イル 8-(4-(ジメチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (0.9 mg、1.71 μmol 、収率 7.68%、純度 96%) を黄色ガム状物として得た。

【1482】

RT 0.769 分 (方法 1); m/z 507.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 9.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.53-3.51 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)。

10

【1483】

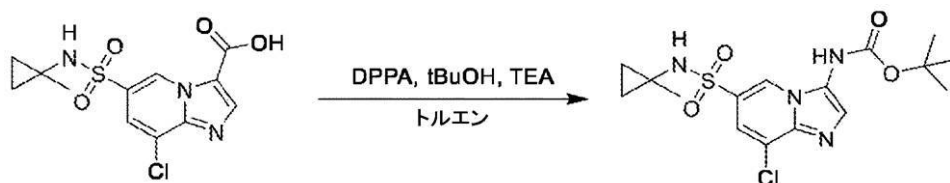
中間体 169.1 の調製

tert-ブチル (8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) カルバメート

【1484】

20

【化 335】



【1485】

t-BuOH (2.33 g、31.37 mmol、3 mL) 及びトルエン (3 mL) 中の 8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (280 mg、849.11 μmol) の溶液に、TEA (214.80 mg、2.12 mmol、295.46 μL)、続いて DPPA (467.35 mg、1.70 mmol、367.99 μL) を加えた。反応混合物を脱気し、 N_2 (3x) でパージし、混合物を N_2 雰囲気下、90℃で 4 時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (水溶液、飽和、10 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL、3x) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、20~50% 酢酸エチル/石油エーテル勾配 @ 30 mL/分の溶離液) によって精製して、不純生成物を得て、これを更に分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 34%~64%; 10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 tert-ブチル (8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) カルバメート (75 mg、187.09 μmol 、収率 22.03%、純度 100%) を黄色固体として得た。

30

40

【1486】

RT 0.768 分 (方法 1); m/z 401.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 9.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 0.64-0.73 (m, 2H), 0.41-0.5

50

0 (m, 2 H)。

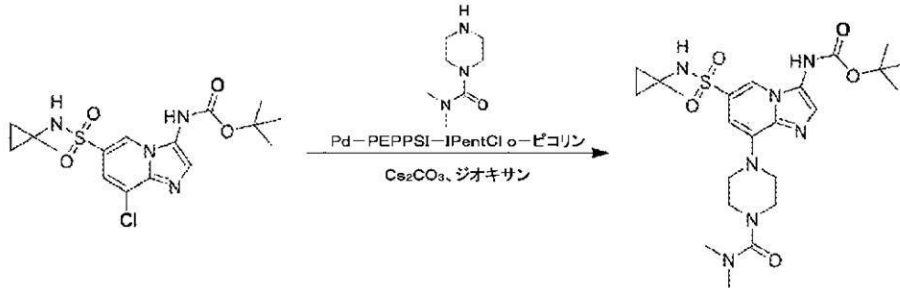
【1487】

中間体169.2の調製

tert-ブチル(8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルバメート

【1488】

【化336】



10

【1489】

ジオキサン(2 mL)中のtert-ブチル(8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルバメート(75 mg、187.09 μmol)の溶液に、CS₂CO₃(121.91 mg、374.18 μmol)、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(58.83 mg、374.18 μmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl-ピコリン(8.05 mg、9.35 μmol)を加えた。反応混合物を脱気し、N₂(3 x)でパージした。次いで、N₂雰囲気中、100℃で4時間攪拌した。混合物を水(5 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(5 mL、3 x)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 34%~64%; 10分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物tert-ブチル(8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルバメート(20 mg、36.52 μmol、収率19.52%、純度95.26%)を白色固体として得た。

20

30

【1490】

RT 0.839分(方法1); m/z 522.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.25 (br, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.57-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.56 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 0.85 (t, J=6 Hz, 2H), 0.85 (t, J=6 Hz, 2H)。

40

【1491】

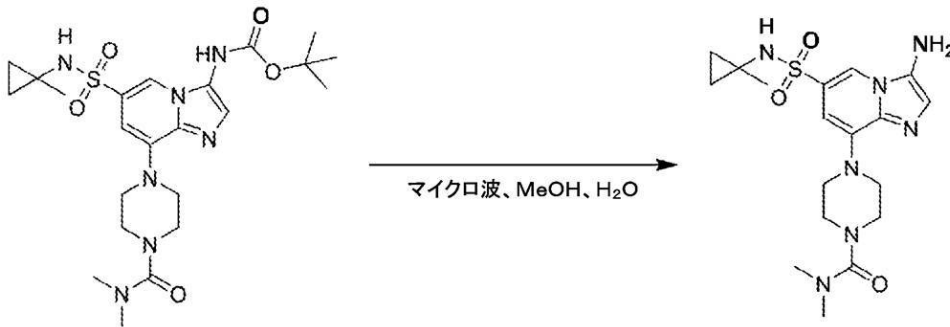
中間体169.3の調製

4-(3-アミノ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1492】

50

【化 3 3 7】



10

【1 4 9 3】

MeOH (0.5 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の tert-ブチル (8- (4- (ジメチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル) -6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) カルバメート (8 mg、15.34 μmol) をマイクロ波下、120℃で2時間攪拌し、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 6%~36%; 10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4- (3-アミノ-6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (0.85 mg、2.02 μmol、収率13.15%、純度100%) を灰白色固体として得た。

20

【1 4 9 4】

RT 0.616分 (方法1); m/z 422.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.18-3.41 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 0.53 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

30

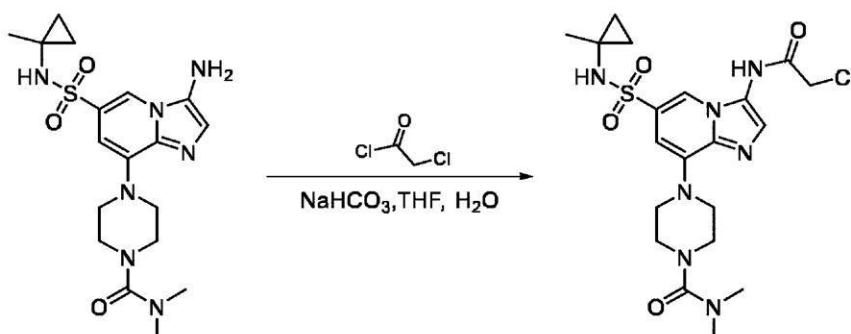
【1 4 9 5】

実施例 169 の調製

4- (3- (2-クロロアセトアミド) -6- (N- (1-メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 4 9 6】

【化 3 3 8】



40

【1 4 9 7】

THF (2 mL) 及び水 (1 mL) 中の 4- [3-アミノ-6- [(1-メチルシクロプロピル) スルファモイル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -N, N-ジ

50

メチルピペラジン-1-カルボキサミド (10 mg、0.0237 mmol) 及び NaHCO₃ (10 mg、0.119 mmol) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (4.0 mg、0.0356 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌し、水 (5 mL) に注いだ。水相を EtOAc (5 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 21%~51%; 10 分) により精製して、生成物 4-(3-(2-クロロアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (11 mg、0.0218 mmol、収率 91.99%、純度 98.8%) を白色固体として得た。

10

【1498】

RT 0.709 分 (方法 1); m/z 498.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.37 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.55 (s, 2H)。

【1499】

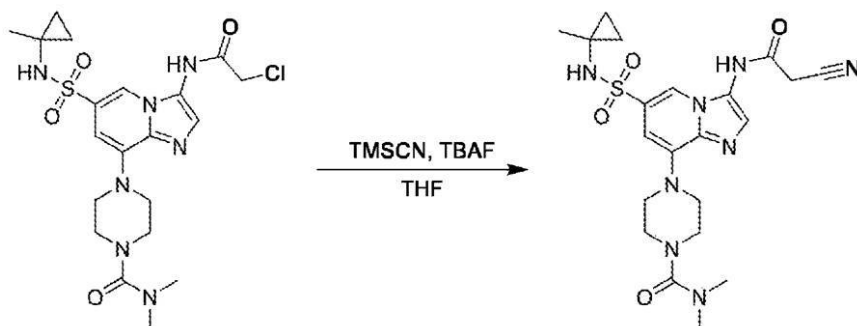
実施例 170 の調製

4-(3-(2-シアノアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

20

【1500】

【化 339】



30

【1501】

THF (2 mL) 中の 4-(3-(2-クロロアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (9.0 mg、0.0181 mmol) 及びトリメチルシリルホルモニトリル (5.4 mg、0.0542 mmol) の溶液に、TBAF (0.054 mL、0.0542 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、次いで水 (5 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (5 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 17%-47%; 10 分) により精製し、生成物 4-(3-(2-シアノアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.4 mg、0.00475 mmol、収率 26.26%、純度 96.2%) を灰白色固体として得た。

40

【1502】

RT 0.765 分 (方法 1); m/z 489.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H N

50

MR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.23 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.55–3.40 (m, 8H), 2.89 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 0.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

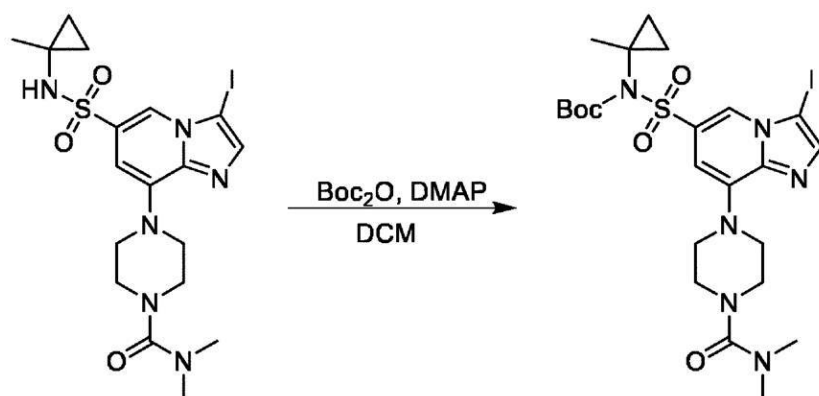
【1503】

中間体171.1の製造

tert-ブチル N-[8-[4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]スルホニル-N-(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1504】

【化340】



【1505】

DCM (30 mL) 中の 4-(3-ヨード-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.1 g、3.94 mmol) の混合物に、Boc₂O (1.29 g、5.92 mmol、1.36 mL) 及び DMAP (96.38 mg、788.88 μmol) を加えた。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1)、続いて分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150 * 50 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% NH₄HCO₃、B: MeCN; B%: 48% ~ 68%; 10 分) により精製し、凍結乾燥して、生成物 tert-ブチル (8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル (1-メチルシクロプロピル)カルバメート (1.1 g、1.74 mmol、収率 44.00%、純度 99.8%) を白色固体として得た。

【1506】

RT 0.807 分 (方法 1); m/z 633.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.62–3.50 (m, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.78 (s, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.01–0.96 (m, 4H)。

【1507】

中間体171.2の調製

tert-ブチル (8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(1-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル (1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1508】

10

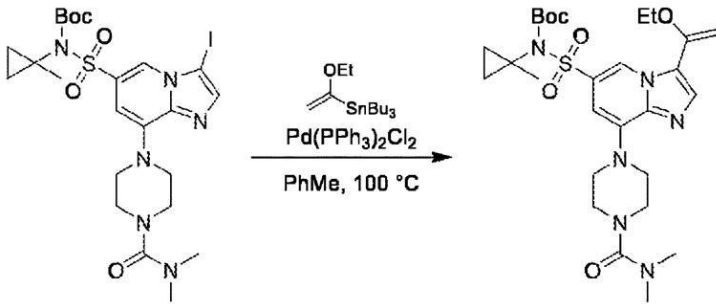
20

30

40

50

【化 3 4 1】



10

【1 5 0 9】

乾燥トルエン（0.5 mL）中の *tert*-ブチル（（8-（4-（ジメチルカルバモイル）ピペラジン-1-イル）-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）スルホニル）（1-メチルシクロプロピル）カルバメート（20 mg、31.62 μ mol）、トリブチル（1-エトキシビニル）スタナン（13.70 mg、37.94 μ mol、12.81 μ L）及び Pd(PPh₃)₄（3.65 mg、3.16 μ mol）の混合物を、N₂ 下、100 °C で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物 *tert*-ブチル（（8-（4-（ジメチルカルバモイル）ピペラジン-1-イル）-3-（1-エトキシビニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）スルホニル）（1-メチルシクロプロピル）カルバメート（18 mg、31.21 μ mol、収率 98.71 %）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

20

【1 5 1 0】

RT 0.662 分（方法 5）；*m/z* 577.2 (M+H)⁺ (ESI⁺)。

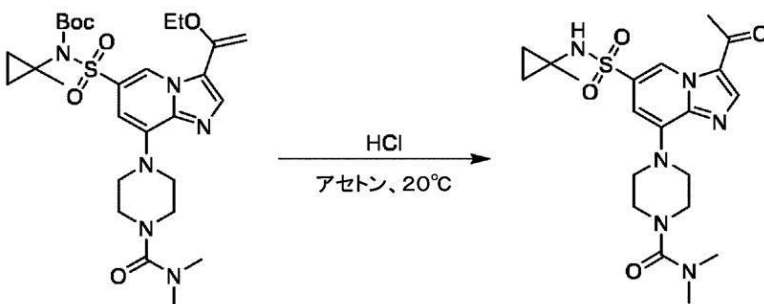
【1 5 1 1】

実施例 1 7 1 の調製

4-（3-アセチル-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 5 1 2】

【化 3 4 2】



30

【1 5 1 3】

アセトン（0.5 mL）中の *tert*-ブチル（（8-（4-（ジメチルカルバモイル）ピペラジン-1-イル）-3-（1-エトキシビニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）スルホニル）（1-メチルシクロプロピル）カルバメート（18 mg、31.21 μ mol）の溶液に、HCl（12 N、13.00 μ L）を加えた。混合物を 20 °C で1時間撹拌し、次いで、H₂O（30 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL、2×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL、2×）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μ m；移動相：A：水中 0.225 % ギ酸、B：MeCN；B%：30%~60%、7分）によって精製し、直

40

50

接凍結乾燥させて、生成物 4-(3-アセチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (3.61 mg、7.63 μmol 、収率 24.44%、純度 94.77%) を黄色固体として得た。

【1514】

RT 0.820 分 (方法 1) ; m/z 449.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.01 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.57-3.66 (m, 4H), 3.49-3.57 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.53-0.61 (m, 2H)。

10

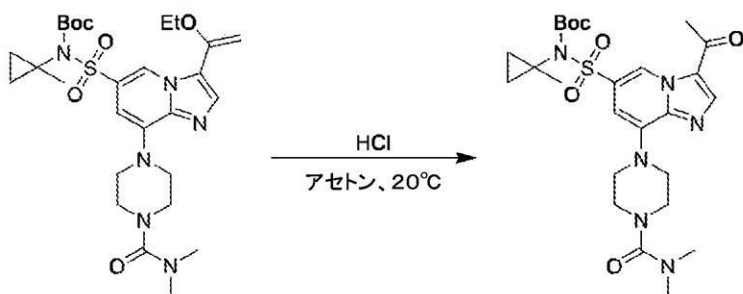
【1515】

中間体 172.1 の調製

tert-ブチル((3-アセチル-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1516】

【化 343】



20

【1517】

アセトン (0.5 mL) 中の tert-ブチル((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(1-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート (50 mg、86.70 μmol) の溶液に、HCl (1N、433.50 μL) を加えた。混合物を 20°C で 1 時間攪拌し、次いで、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) によって精製して、生成物 tert-ブチル((3-アセチル-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート (40 mg、72.91 μmol 、収率 84.09%) を黄色固体として得た。

30

【1518】

RT 0.846 分 (方法 1) ; m/z 549.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)。

40

【1519】

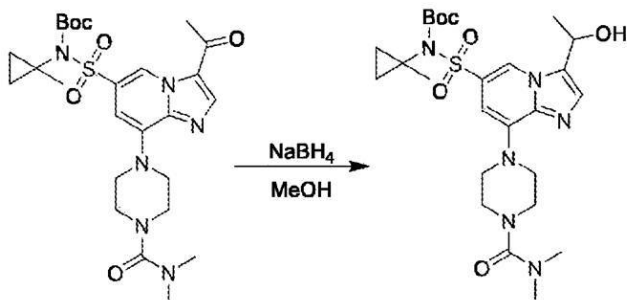
中間体 172.2 の調製

tert-ブチル((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1520】

50

【化 3 4 4】



10

【1 5 2 1】

THF (0.2 mL) 及び MeOH (0.2 mL) 中の *tert*-ブチル ((3-アセチル-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート (30 mg、54.68 μ mol) の溶液に、NaBH₄ (10.34 mg、273.40 μ mol) を加えた。得られた混合物を 20℃で1時間攪拌し、次いで H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 *tert*-ブチル ((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート (30 mg、54.48 μ mol、収率 99.63%) を黄色固体として得た。

20

【1 5 2 2】

RT 0.581 分 (方法 5) ; m/z 551.3 (M+H)⁺ (ESI⁺)。

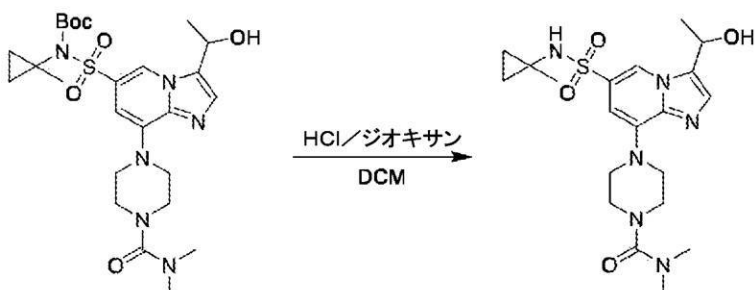
【1 5 2 3】

実施例 1 7 2 の調製

4-(3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 5 2 4】

【化 3 4 5】



40

【1 5 2 5】

DCM (0.3 mL) 中の *tert*-ブチル ((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート (8 mg、14.53 μ mol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、240.00 μ L) を加えた。混合物を 20℃で1時間攪拌し、次いで、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m ; 移動相 : A : 水中 0.225% ギ酸、B : MeCN ; B% : 12%~42%、10 分) によって精

50

製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (1.93 mg、4.16 μ mol、収率 28.64%、純度 97.131%) を黄色固体として得た。

【1526】

RT 0.705 分 (方法 1) ; m/z 451.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.65 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.53-3.63 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 5H), 2.88 (s, 6H), 1.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.81-0.88 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H)。

10

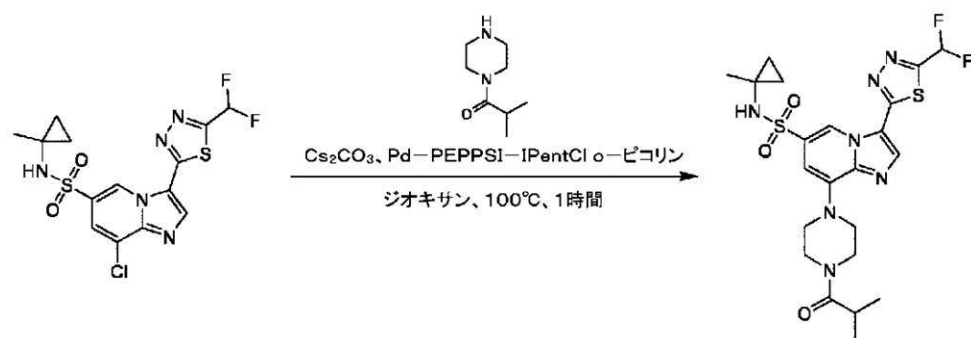
【1527】

実施例 173 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1528】

【化 346】



20

【1529】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol) の溶液に、2-メチル-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン (17 mg、0.107 mmol)、CS₂CO₃ (47 mg、0.143 mmol) を室温に加えた。次いで、この溶液に、グローブボックス中で Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (3.5 mg、0.00357 mmol) を加えた。混合物を、Ar 下、グローブボックスの外側で 100°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 40%~70%、10 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (3.0 mg、0.00553 mmol、収率 7.74%) を灰白色の固体として得た。

30

40

【1530】

RT 0.619 分 (方法 5) ; m/z 540.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.96-7.24 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.82

50

(s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.84–2.91 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89–0.94 (m, 2H), 0.57–0.62 (m, 2H)。

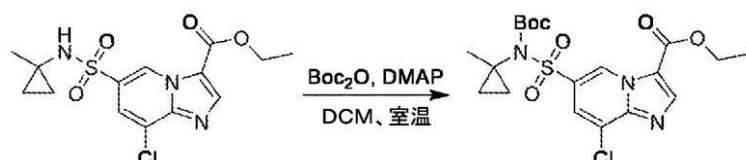
【1531】

中間体174.1の調製

エチル6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1532】

【化347】



【1533】

DCM (1.5 mL) 中のエチル8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (120 mg、0.335 mmol) の溶液に、Boc₂O (95 mg、0.436 mmol) 及び DMAP (8.2 mg、0.0671 mmol) を加えた。反応物を20℃で1時間攪拌し、次いで、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物エチル6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (120 mg、0.262 mmol、収率78.14%) を黄色固体として得た。

【1534】

RT 0.994 分 (方法1) ; m/z 458.1 (M+H)⁺ (ESI⁺)。

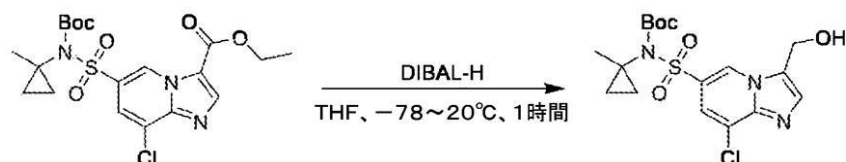
【1535】

中間体174.2の調製

tert-ブチル((8-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)(1-メチルシクロプロピル)カルバメート

【1536】

【化348】



【1537】

THF (1 mL) 中のエチル6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (130 mg、0.284 mmol) の溶液に、THF 中の DIBAL-H (1 M、1.1 mL、1.14 mmol) を-78℃で滴下添加した。反応混合物をゆっくりと20℃に加温し、1時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄Cl (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~50% 酢酸エチル/石油エーテル@60 mL/分の溶離液) によって精製して、生成物tert-ブチル

10

20

30

40

50

ル（（８－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－イル）スルホニル）（１－メチルシクロプロピル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、収率６７．７６％）を黄色固体として得た。

【１５３８】

ＲＴ０．５９２分（方法５）； m/z ４１６．０（ $M+H$ ）⁺（ＥＳＩ⁺）。

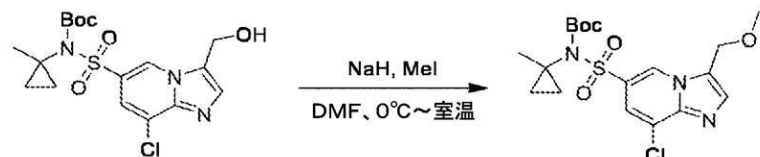
【１５３９】

中間体１７４．３の調製

tert-ブチル（（８－クロロ－３－（メトキシメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－イル）スルホニル）（１－メチルシクロプロピル）カルバメート

【１５４０】

【化３４９】



【１５４１】

DMF（０．５ｍＬ）中のtert-ブチル（（８－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－イル）スルホニル）（１－メチルシクロプロピル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）の混合物に、NaH（１２ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、純度６０％）及びMeI（０．０３６ｍＬ、０．５７７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を２０℃で１時間攪拌し、次いで、NH₄Cl（水溶液、飽和、２０ｍＬ）で希釈し、EtOAc（２０ｍＬ、２×）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ、２×）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；１２ｇ SepaFlash（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％EtOAc／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分の溶離液）によって精製して、生成物tert-ブチル（（８－クロロ－３－（メトキシメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－イル）スルホニル）（１－メチルシクロプロピル）カルバメート（５０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、収率６０．４６％）を黄色固体として得た。

【１５４２】

ＲＴ０．６３６分（方法５）； m/z ４３０．２（ $M+H$ ）⁺（ＥＳＩ⁺）；¹H NMR（DMSO-d₆，４００MHz）８．８４（d，J＝１．６Hz，１H），７．８７（s，１H），７．６８（d，J＝１．６Hz，１H），４．８９（s，２H），３．２６（s，３H），１．５０（s，３H），１．３３（s，９H），０．８７－１．１３（m，４H）。

【１５４３】

中間体１７４．４の調製

tert-ブチル（（８－（４－（ジメチルカルバモイル）ピペラジン－１－イル）－３－（メトキシメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－イル）スルホニル）（１－メチルシクロプロピル）カルバメート

【１５４４】

10

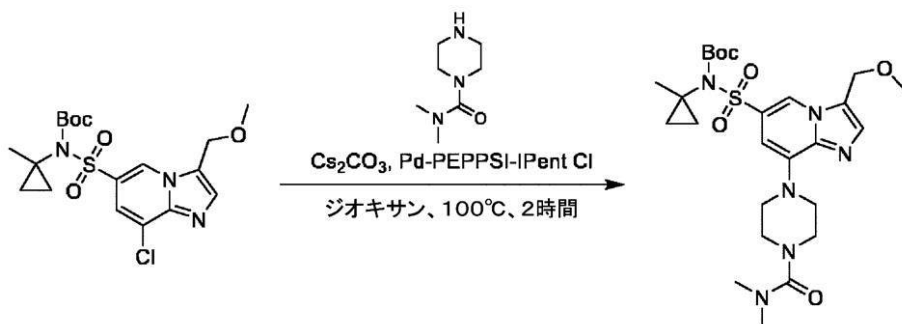
20

30

40

50

【化 3 5 0】



10

【1 5 4 5】

ジオキサン (0.5 mL) 中の tert-ブチル ((8-クロロ-3-(メトキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) スルホニル) (1-メチルシクロプロピル) カルバメート (25 mg、0.0582 mmol) の溶液に、N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (14 mg、0.0872 mmol)、 CS_2CO_3 (38 mg、0.116 mmol) を室温で加えた。次いで、この溶液に、Pd-PEPPSI-IPent Cl-ピコリン (2.8 mg、0.00291 mmol) をグローブボックス中で加えた。混合物を、Ar 下、グローブボックスの外側で 100°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 tert-ブチル ((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) スルホニル) (1-メチルシクロプロピル) カルバメート (30 mg、0.0545 mmol、収率 93.69%) を得た。

20

【1 5 4 6】

RT 0.865 分 (方法 1) ; m/z 551.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺)。

【1 5 4 7】

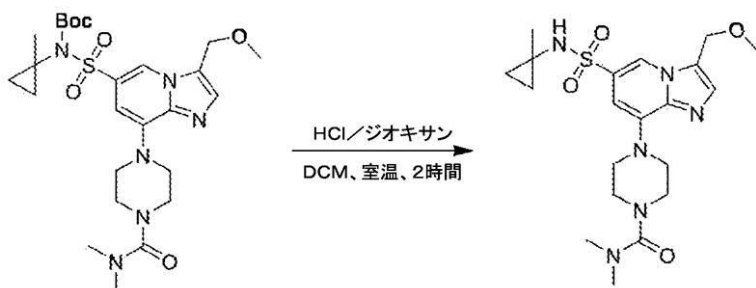
実施例 174 の調製

4-(3-(メトキシメチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

30

【1 5 4 8】

【化 3 5 1】



40

【1 5 4 9】

DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル ((8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) スルホニル) (1-メチルシクロプロピル) カルバメート (30 mg、0.0545 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 N、0.50 mL) を加えた。反応混合物を 20°C で 1 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm; 移

50

動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：22%～52%、10分）により精製し、直接凍結乾燥させて、4-（3-（メトキシメチル）-6-（N-（1-メチルシクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド（3.8mg、0.00835mmol、収率15.33%）を灰白色固体として得た。

【1550】

RT0.506分（方法5）； m/z 451.3 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.48 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H)。

10

【1551】

実施例175の調製

3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-（N,S-ジメチルスルホニイミドイル）ピペリジン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1552】

【化352】

20



【1553】

30

室温で、ジオキサン（0.5mL）中の8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（30mg、0.0715mmol）の溶液に、メチル（メチルイミノ）（ピペリジン-4-イル）-λ6-スルファノン（23mg、0.107mmol、HCl塩）、CS₂CO₃（70mg、0.214mmol）を加えた。次いで、この混合物に、Pd-PEPPSI-IPent Cl o-ピコリン（3.5mg、0.00357mmol）をグローブボックス内で室温に加えた。混合物を、Ar₂下、グローブボックスの外側で100°Cで1時間撹拌した。反応混合物を分取TLC（PE/EtOAc=1/1）により精製して、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-（N,S-ジメチルスルホニイミドイル）ピペリジン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド（2.2mg、0.00367mmol、収率5.14%）を黄色のガム状物として得た。

40

【1554】

RT0.765分（方法1）； m/z 560.2 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.87-7.17 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.76-2.91 (m, 8H), 2.26-2.40 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.49-0.56 (m, 2H)。

50

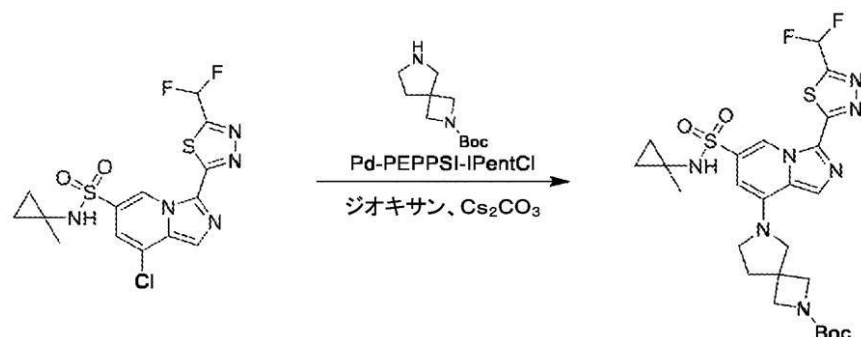
【1555】

実施例176aの調製

tert-ブチル6-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

【1556】

【化353】



10

【1557】

ジオキサン(1.5mL)中のtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(63mg、0.298mmol)及び8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50mg、0.119mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(78mg、0.238mmol)を加えた。混合物をN₂(3×)で脱気し、次いでPd-PEPPSI-IPentCl-オーピコリン(12mg、0.0119mmol)を加えた。混合物をN₂下、90℃で2時間攪拌し、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=2/1)により精製して、生成物tert-ブチル6-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(20mg、0.0336mmol、収率28.19%)を黄色固体として得た。

20

30

【1558】

RT0.524分(方法1); m/z 596.4 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49-7.82 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 4H), 3.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.73 (m, 2H), 0.39-0.50 (m, 2H)。

【1559】

実施例176の調製

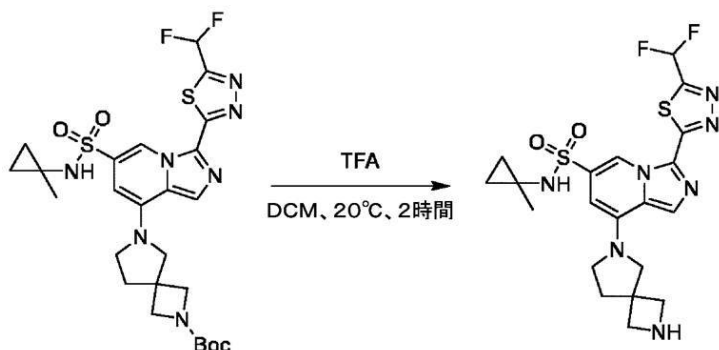
3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1560】

40

50

【化 3 5 4】



10

【1 5 6 1】

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル 6-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート (20 mg、0.0336 mmol) の溶液に、TFA (0.67 mL、9.00 mmol) を加えた。混合物を 20°C で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を MTBE で 20°C にて 1 分間粉碎した。得られた懸濁液をしばらく静置し、次いで、上清を廃棄した (3 x)。固体を回収し、真空下で乾燥させた。残留物を水 (10 mL) に溶解し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (4.8 mg、0.00713 mmol、収率 21.25%、TFA 塩) を黄色固体として得た。

20

【1 5 6 2】

RT 0.362 分 (方法 1) ; m/z 496.2 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.41 (s, 1H), 8.50–8.83 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51–7.84 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.09–4.17 (m, 2H), 3.91–4.02 (m, 4H), 3.67–3.76 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.70–0.77 (m, 2H), 0.43–0.49 (m, 2H)。

30

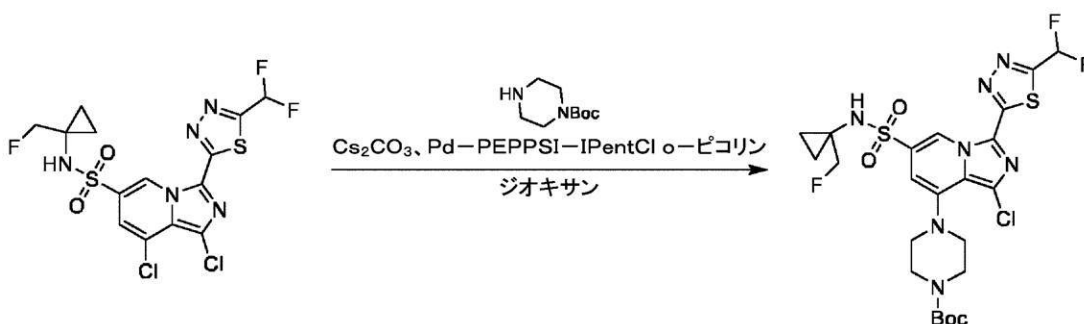
【1 5 6 3】

実施例 177a の調製

tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1 5 6 4】

【化 3 5 5】



40

【1 5 6 5】

ジオキサン (1.5 mL) 中の 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-

50

1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (25 mg、52.93 μ mol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (23.58 mg、105.87 μ mol、HCl 塩) の溶液に、Pd-PEPPSI-IPentCl-*o*-ピコリン (2.57 mg、2.65 μ mol) 及び CS_2CO_3 (51.74 mg、158.80 μ mol) を加え、混合物を N_2 (3 $\times$) で脱気した。次いで、混合物を 90 $^\circ\text{C}$ で 5 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 2/1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg、28.94 μ mol、収率 54.66%、純度 90%) を黄色固体として得た。

【1566】

RT 0.549 分 (方法 5) ; m/z 622.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.67 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.76 (t, $J=52.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.29 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H)。

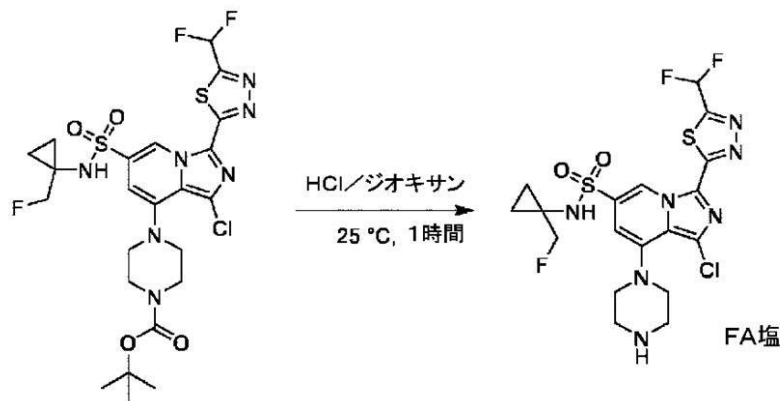
【1567】

実施例 177b の調製

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1568】

【化356】



【1569】

HCl/ジオキサン (1 mL、4.00 mmol、4 N) 中の tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]308イリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (30 mg、48.23 μ mol) の混合物を、25 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮して、粗生成物 (30 mg) を得た。15 mg を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 15%~45%、10 分) により精製し、凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (3.21 mg、5.43 μ mol) を得た。

o l、収率 25.51%、純度 96%、F A 塩) を黄色固体として得た。

【1570】

RT 0.367 分 (方法 3) ; m/z 522.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9.59 (s, 1H), 8.91 (br, 1H), 8.23 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J=53.2, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.23 (t, J=48.4, 2H), 3.75–3.02 (m, 4H), 3.02–2.96 (m, 4H), 0.90–0.85 (m, 2H), 0.81–0.76 (m, 2H)。

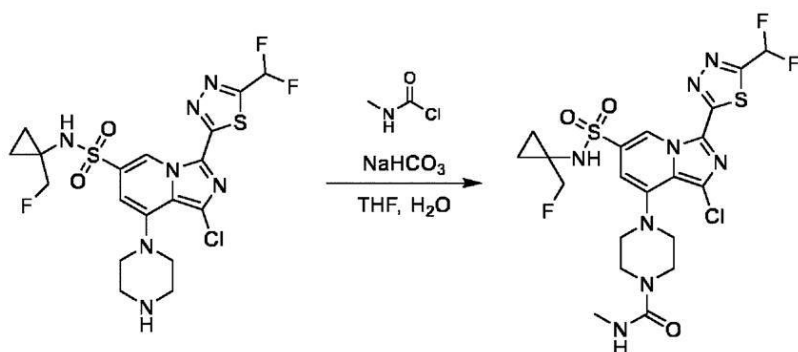
【1571】

実施例 177 の調製

4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1572】

【化 357】



【1573】

THF (0.2 mL) 及び NaHCO₃ (水溶液、飽和、1.5 mL) 中の 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、28.74 μmol) の混合物に、メチルカルバミン酸クロリド (5.37 mg、57.47 μmol) を 0℃ で加えた。混合物を 20℃ で 30 分間攪拌し、次いで DCM (10 mL) で希釈し、水 (5 mL; 3 x) で洗浄し、分離した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1/1) 及び分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 37%~67%、10 分) により精製して、不純生成物を得て、これを更に MeOH (0.5 mL、20℃、5 分) で粉砕することにより精製した。固体を濾過により回収し、MeCN (1 mL) に溶解した。溶液に水 (15 mL) を加え、それを凍結乾燥して、生成物 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド (6.04 mg、10.36 μmol、収率 36.05%、純度 99.3%) を黄色固体として得た。

【1574】

RT 0.452 分 (方法 5) ; m/z 579.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.60 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.69 (t, J=52.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59–6.57 (m, 1H), 4.22 (d, J=48.4 Hz, 2H), 3.62–3.52 (m, 4H), 3.14–2.99 (m, 4H), 2.61 (d, J=4.4 Hz, 3H), 0.

9.0–0.84 (m, 2H), 0.81–0.75 (m, 2H)。

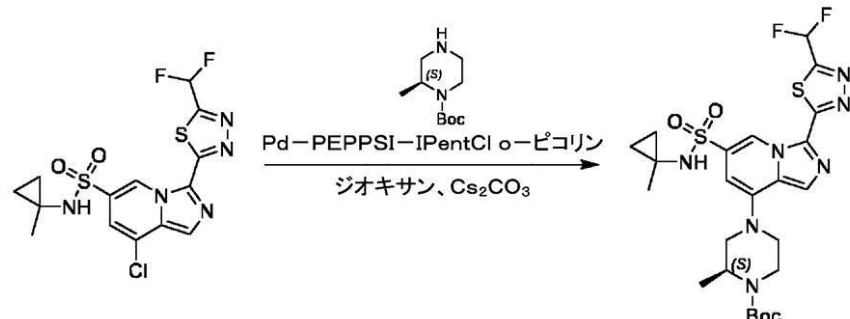
【1575】

実施例178aの調製

(S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1576】

【化358】



10

【1577】

ジオキサン (3 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (100 mg、0.238 mmol)、tert-ブチル (S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (191 mg、0.953 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (23 mg、0.0238 mmol)、Cs₂CO₃ (233 mg、0.715 mmol) の混合物を脱気し、N₂ (3 x) でパージした。混合物を N₂ 雰囲気下、95℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：EtOAc = 2/1) によって精製して、生成物 (S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (65 mg、0.105 mmol、収率 43.95%) を黄色固体として得た。

20

30

【1578】

RT 0.537 分 (方法 5) ; m/z 528.2 (M-56+H) + (ESI+) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.47–4.44 (m, 1H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.62–3.34 (m, 2H), 3.37 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.08–2.94 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.61 (s, 2H)。

40

【1579】

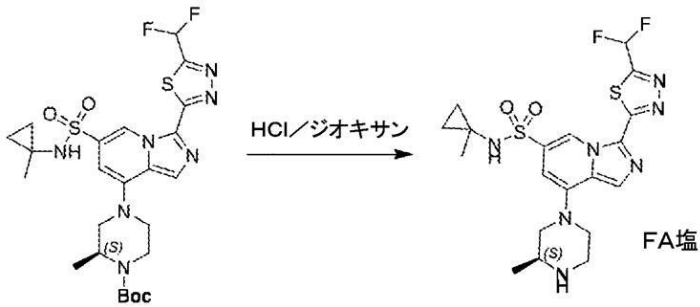
実施例178の調製

(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1580】

50

【化 3 5 9】



10

【1 5 8 1】

HCl/ジオキサン (2.0 mL、0.0857 mmol、4 N) 中の (S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.0857 mmol) の溶液を、20℃で1時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、粗生成物を MeOH (0.5 mL) で20℃で5分間粉碎した。固体を濾過によって回収し、それを更に分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*5 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 18%~48%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (35 mg、0.0661 mmol、収率 77.15%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【1 5 8 2】

RT 0.358 分 (方法 3); m/z 484.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (t, J=5.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 3.66 (t, J=15.2 Hz, 2H), 3.10-3.63-3.25 (m, 3H), 3.12 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J=11.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H)。

30

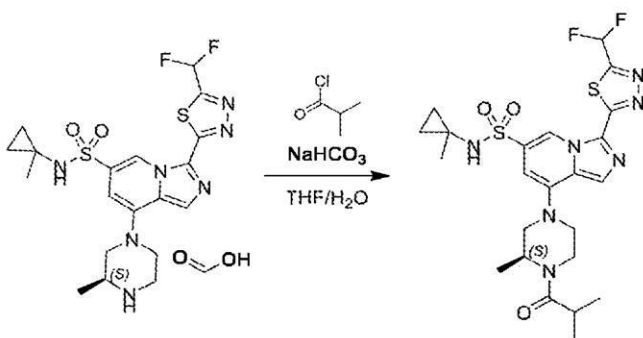
【1 5 8 3】

実施例 179 の調製

(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 5 8 4】

【化 3 6 0】



40

【1 5 8 5】

50

THF (0.5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の (S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (20 mg、0.0378 mmol、FA 塩) の溶液に、NaHCO₃ (25 mg、0.302 mmol) 及び 2-メチルプロパノイルクロリド (8.0 mg、0.0755 mmol) を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 µm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 44% ~ 74%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 (S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (3.1 mg、0.00558 mmol、収率 14.77%) を黄色固体として得た。

10

【1586】

RT 0.487 分 (方法 3); m/z 554.4 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.09 (t, J=5.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.06-4.86 (m, 0.5H), 4.78-4.56 (m, 0.5H), 4.47-4.21 (m, 0.5H), 4.07-3.83 (m, 0.5H), 3.62-3.75 (m, 2.5H), 3.16-3.32 (m, 0.5H), 2.90-3.11 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 1H), 1.49 (brd, J=7.60 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (brd, J=6.64 Hz, 7H), 0.94 (brs, 2H), 0.61 (s, 2H)。

20

【1587】

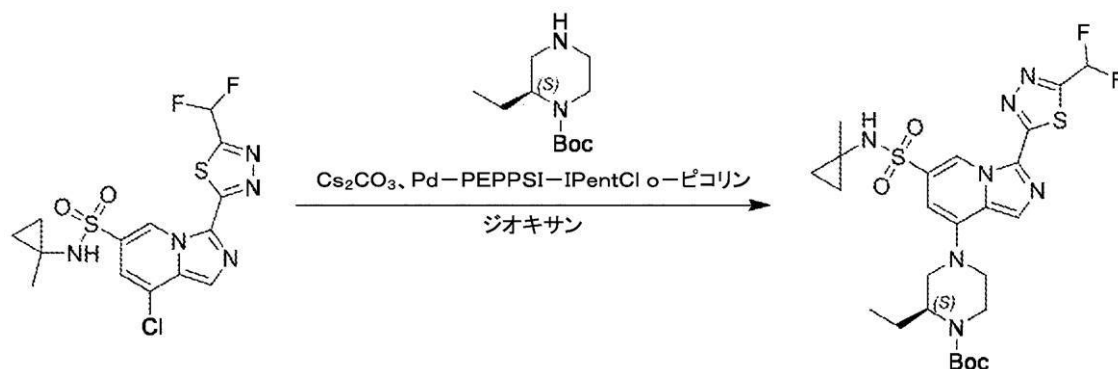
実施例 180a の調製

(S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート

30

【1588】

【化 361】



40

【1589】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol) の混合物に、(S)-tert-ブチル 2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (31 mg、0.143 mmol)、CS₂CO₃ (70 mg、0.214 mmol) 及び Pd-PE

50

PPSI-IPentCl o-ピコリン (7.0 mg、0.00715 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 (3 x) で脱気し、98 °C で1時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製して、生成物 (S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (25 mg、0.0387 mmol、収率54.14%、純度92.4%) を黄色固体として得た。

【1590】

RT 0.597 分 (方法4) ; m/z 620.2 ($M+Na$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (t, J=54.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.38-3.19 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.64-0.57 (m, 2H)。

10

【1591】

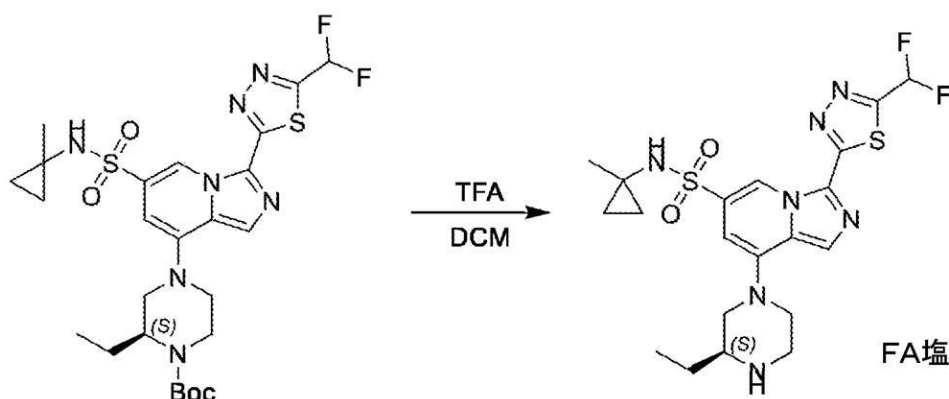
実施例180の調製

(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-エチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

20

【1592】

【化362】



30

【1593】

DCM (0.5 mL) 及び TFA (0.1 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (25 mg、0.0402 mmol) の溶液を 25 °C で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN; B%：12%~42%、15分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-エチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (9.4 mg、0.0168 mmol、収率41.79%、純度97.8%、FA塩) を黄色固体として得た。

40

【1594】

RT 0.366 分 (方法4) ; m/z 498.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H N

50

MR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.58 (s, 1H), 8.43 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.11–3.04 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.89–2.78 (m, 2H), 2.54–2.56 (m, 1H), 1.46–1.42 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.77–0.67 (m, 2H), 0.47–0.42 (m, 2H)。

【1595】

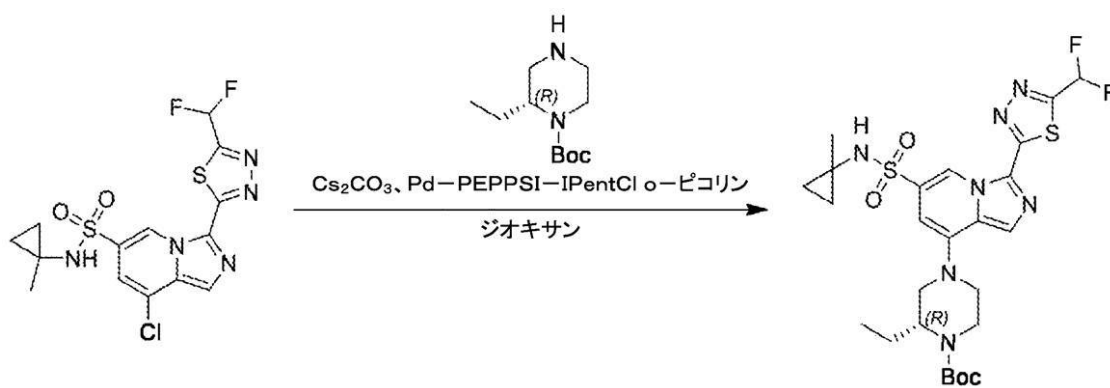
実施例181aの調製

(R)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート

10

【1596】

【化363】



20

【1597】

ジオキサン (0.5 mL) 中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol) の溶液に、(R)-tert-ブチル2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (31 mg、0.143 mmol)、 CS_2CO_3 (70 mg、0.214 mmol) 及びPd-PEPSI-IPentCl o-picolin (7.0 mg、0.00715 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 (3x) で脱気し、次いで98℃で1時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1) によって精製して、生成物 (R)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg、0.0333 mmol、収率46.56%、純度99.4%) を黄色固体として得た。

30

40

【1598】

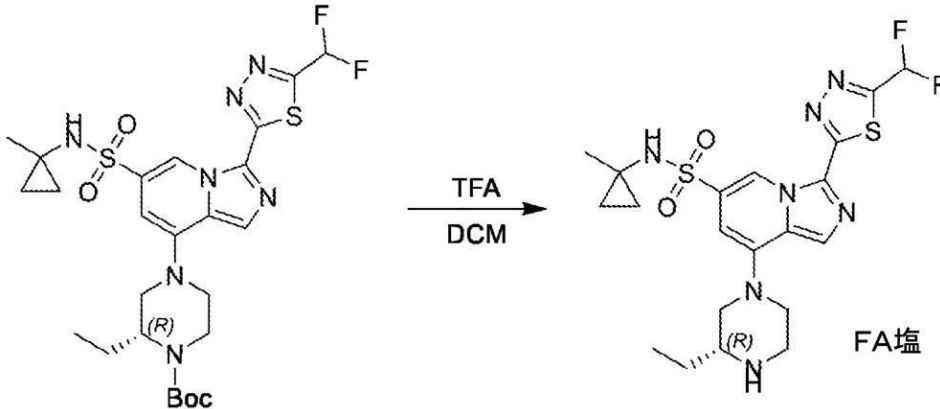
RT 0.591分 (方法4), m/z 620.1 ($M+Na$)⁺ (ESI⁺); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.28–4.14 (m, 2H), 3.70–3.49 (m, 2H), 3.38–3.19 (m, 1H), 3.11–2.88 (m, 2H), 2.15–2.07 (m, 1H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.96–0.90 (m, 2H), 0.64–0.58 (m, 2H)。

【1599】

50

実施例 181 の調製

(R) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (3 - エチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミドホルメート
 【1600】
 【化364】



10

【1601】

DCM (0.2 mL) 及び TFA (0.04 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - (N - (1 - メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - 2 - エチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg、0.0335 mmol) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 13% - 43%、10 分) によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (R) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (3 - エチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミドホルメート (7.6 mg、0.0133 mmol、収率 39.57%、純度 95.6%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

30

【1602】

RT 0.363 分 (方法 4); m/z 498.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 9.57 (s, 1H), 8.43 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.56 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 3.142 H), 1.14 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.47 - 0.42 (m, 2H)。

40

【1603】

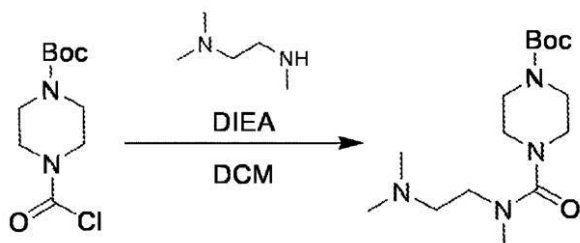
中間体 182.1 の調製

tert - ブチル 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【1604】

50

【化 3 6 5】



【1 6 0 5】

DCM (4 mL) 中の N^1, N^1, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (80 mg、0.783 mmol) 及び DIEA (0.27 mL、1.57 mmol) の溶液に、0℃の DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(クロロカルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (234 mg、0.94 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 20℃で 15 分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた残留物を飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL、2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL、2×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、*tert*-ブチル 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.496 mmol、収率 63.37%) を白色固体として得た。

【1 6 0 6】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.40–3.45 (m, 4H), 3.30–3.37 (m, 2H), 3.13–3.21 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.49–2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)。

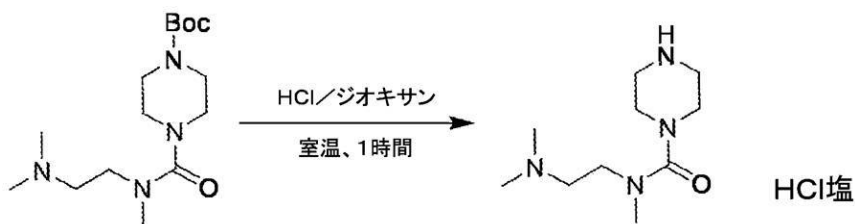
【1 6 0 7】

中間体 182.2 の調製

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩

【1 6 0 8】

【化 3 6 6】



【1 6 0 9】

HCl/ジオキサン (1.5 mL、0.254 mmol) 中の *tert*-ブチル 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.254 mmol) の混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を MTBE を用いて 20℃で 1 分間粉碎した。得られた懸濁液をしばらく静置した後、上清を廃棄した (3×)。固体を回収し、減圧下で乾燥させて、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 (46 mg、0.165 mmol、収率 64.89%、HCl 塩) を無色油状物として得た。

【1 6 1 0】

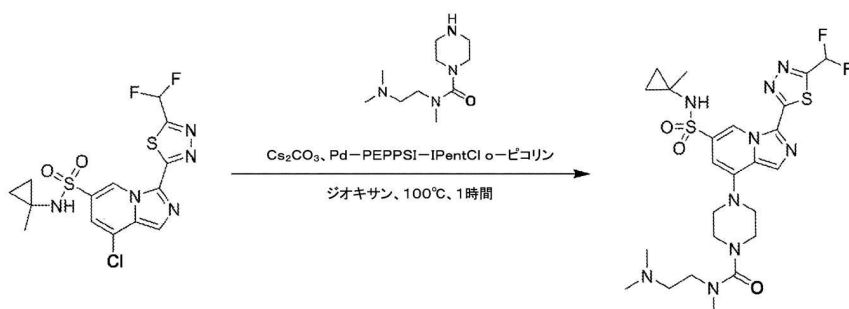
実施例 182 の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-

6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1611】

【化367】



10

【1612】

1,4-ジオキサン(1mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(30mg、0.0715mmol)の混合物に、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド(36mg、0.143mmol、HCl塩)、Cs₂CO₃(47mg、0.143mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl o-picolin(7.0mg、0.00715mmol)を加えた。混合物を脱気し、N₂でパージし(3x)、N₂雰囲気下、100°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:15%~45%、10分)により精製し、直接凍結乾燥して、生成物4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド(5.8mg、0.00956mmol、収率13.38%)を黄色固体として得た。

20

30

【1613】

RT0.361分(方法4);m/z598.0(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(CDCl₃,400MHz)9.88(s,1H),7.71(s,1H),7.08(t,J=53.6Hz,1H),6.67(s,1H),5.27(s,1H),3.51-3.55(m,4H),3.44(t,J=6.8Hz,2H),3.33-3.37(m,4H),2.98(s,3H),2.68(t,J=7.2Hz,2H),2.41(s,6H),1.38(s,3H),0.91-0.95(m,2H),0.57-0.62(m,2H)

【1614】

実施例183aの調製

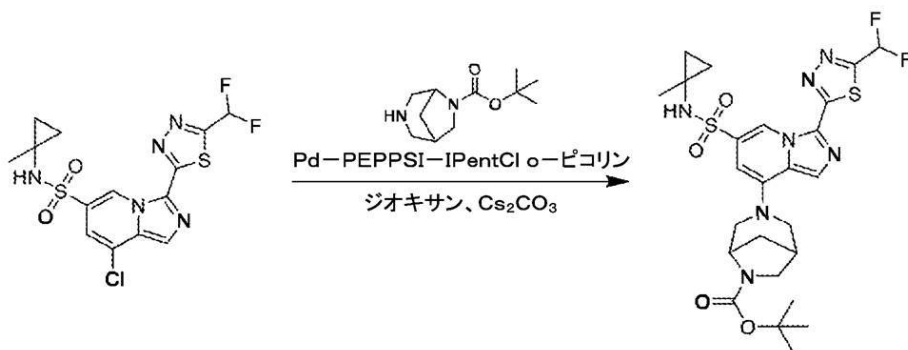
tert-ブチル3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート

40

【1615】

50

【化 3 6 8】



10

【1 6 1 6】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、0.119 mmol)、tert-ブチル 3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート (51 mg、0.238 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (12 mg、0.0119 mmol)、及び Cs₂CO₃ (116 mg、0.357 mmol) の混合物を脱気し、N₂ (3×) でパージし、N₂ 雰囲気下、95℃で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc=1/1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート (13 mg、0.0199 mmol、収率 16.68%) を黄色固体として得た。

20

【1 6 1 7】

RT 0.516 分 (方法 3) ; m/z 596.1 (M+H)⁺ (ESI⁺) ;

【1 6 1 8】

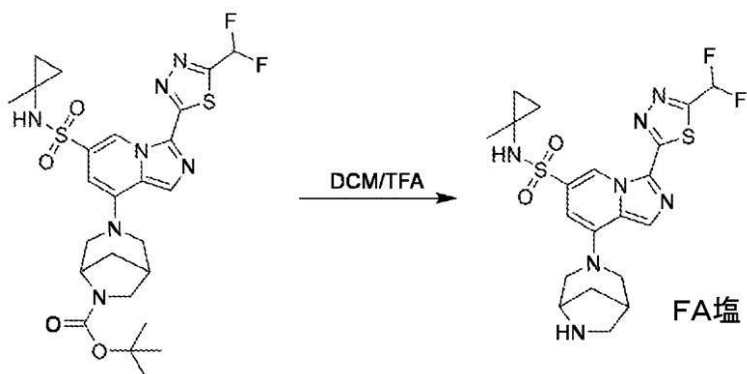
実施例 183 の調製

8-(3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

30

【1 6 1 9】

【化 3 6 9】



40

【1 6 2 0】

室温で、DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル 3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート (10 mg、0.0168 mmol)

50

ol) の溶液に、TFA (0.1 mL、1.32 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸; B: 11%~41%、5 分) により精製して、生成物 8-(3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (2.3 mg、0.00408 mmol、収率 24.29%、FA 塩) を黄色固体として得た。

【1621】

RT 0.338 分 (方法 3); m/z 496.1 (M+H)⁺ (ESI⁺);

10

【1622】

¹H NMR (D₂O, 400 MHz): 9.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.92 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.46-3.31 (m, 1H), 3.24 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.11 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。

【1623】

化合物は、異性体の組成物であり得ることに留意されたい。

20

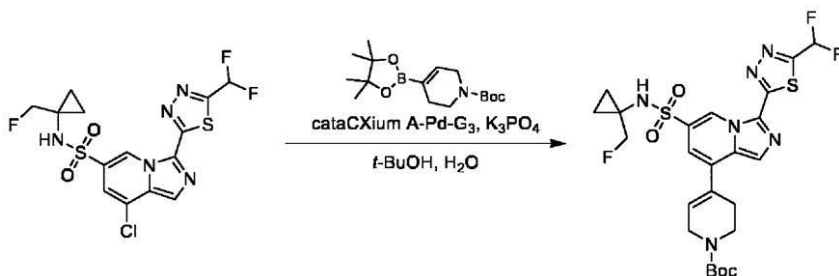
【1624】

実施例 184a の調製

tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1625】

【化 370】



30

【1626】

水 (0.2 mL) 及び t-BuOH (2.0 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (100 mg、0.228 mmol) の溶液に、K₃PO₄ (48 mg、0.228 mmol)、cataCXium A-Pd-G₃ (17 mg、0.0228 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (212 mg、0.685 mmol) を室温に加えた。混合物を 60 °C で 16 時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL、3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc=2/1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダ

40

50

10

20

30

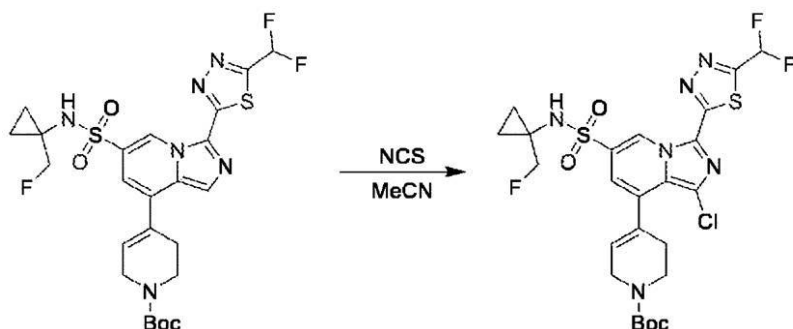
40

50

50

50

50



50

50

50

50

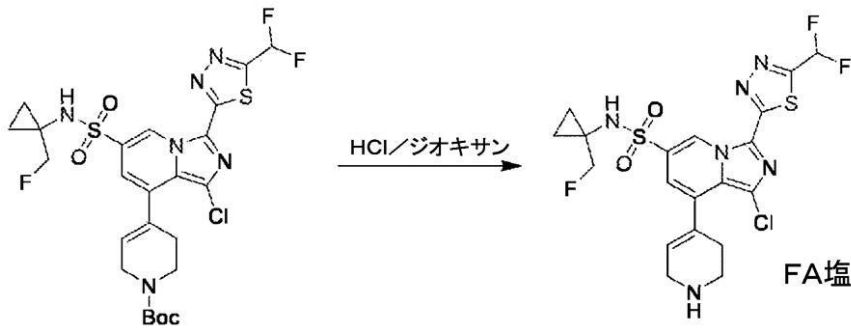
50

50

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1633】

【化372】



10

【1634】

HCl / ジオキサン (2.0 mL、0.162 mmol) 中のtert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (100 mg、0.162 mmol) の溶液を、25℃で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 2.5 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 15% ~ 45%、10分) により精製して、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (27 mg、0.0467 mmol、収率28.92%、FA塩) を黄色固体として得た。

20

【1635】

RT 0.540分 (方法3); m/z 519.0 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (t, J=53.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.92 (brs, 1H), 4.24 (d, J=48.6 Hz, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.13 (brs, 2H), 2.40 (brs, 2H), 0.82-0.92 (m, 2H), 0.70-0.81 (m, 2H)。

30

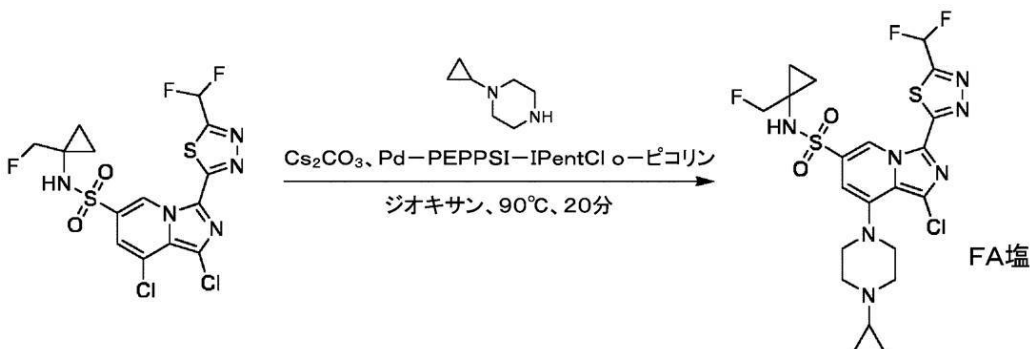
【1636】

実施例185の調製

1-クロロ-8-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1637】

【化373】



40

【1638】

50

ジオキサン（1 mL）中の 1，8-ジクロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ[1，5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（30 mg、63.52 μmol ）の溶液に、1-シクロプロピルピペラジン（16.03 mg、127.04 μmol ）、 CS_2CO_3 （41.39 mg、127.04 μmol ）及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン（6.18 mg、6.35 μmol ）を加えた。混合物を N_2 （3 x）で脱気し、窒素雰囲気下 90℃で 20 分間攪拌し、25℃に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC（EtOAc：石油エーテル＝1：1）によって精製して、不純生成物を得て、これを更に分取 HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*25 mm*10 μm ；移動相：A：水中 0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：20%～50%、10 分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-8-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-3-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ[1，5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート（5.55 mg、9.01 μmol 、収率 14.18%、純度 98.67%、FA 塩）を黄色固体として得た。

【1639】

RT 0.354 min（方法 3）、 m/z 562.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI⁺)，¹H NMR (DMSO- d_6 ，400 MHz)：9.58 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)，8.89 (br s, 1H)，8.25 (s, 1H) 7.68 (t, $J=53.2$ Hz, 1H)，6.79 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)，4.22 (d, $J=48.8$ Hz, 2H)，3.13-2.94 (m, 4H)，2.90-2.71 (m, 4H)，1.82-1.69 (m, 1H)，0.92-0.82 (m, 2H)，0.81-0.72 (m, 2H)，0.53-0.42 (m, 2H)，0.42-0.31 (m, 2H)。

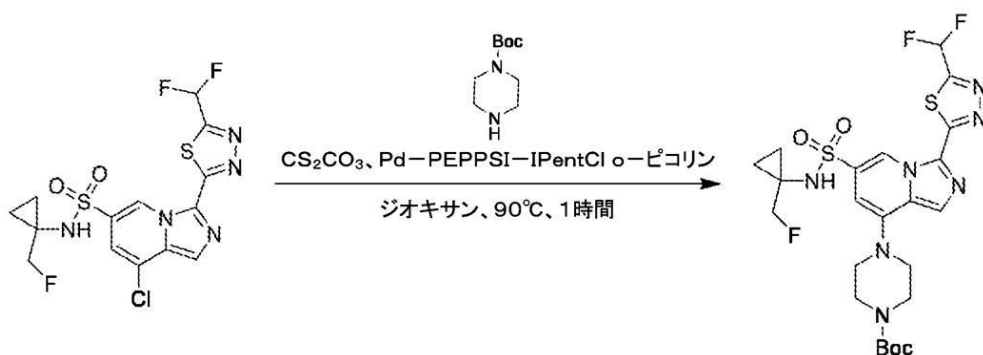
【1640】

実施例 186 a の調製

tert-ブチル 4-（3-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1，5-a]ピリジン-8-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【1641】

【化 374】



【1642】

ジオキサン（2 mL）中の 8-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール-2-イル）-N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）イミダゾ[1，5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（50 mg、114.20 μmol ）の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（42.54 mg、228.39 μmol ）、 CS_2CO_3 （74.41 mg、228.39 μmol ）及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン（11.11 mg、11.42 μmol ）を室温に加えた。混合物を N_2 （3 x）で脱気し、窒素雰囲気下、90℃で 1 時間攪拌し、25℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 TLC（

EtOAc：石油エーテル＝２：１）によって精製して、生成物 *tert*-ブチル ４－（３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－（*N*－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ [１，５－*a*] ピリジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ mg、７５．７３ μmol、収率 ３３．１６％、純度 ８９％）を黄色固体として得た。

【１６４３】

RT ０．５３１ min（方法３）、*m/z* ５８８．２（*M*＋*H*)⁺（ESI⁺），¹H NMR（CDCl₃，４００ MHz）：９．８９（*s*，１ H），７．７２（*s*，１ H），７．０８（*t*，*J*＝５３．６ Hz，１ H），６．６４（*s*，１ H），５．４９（*s*，１ H），４．２７（*d*，*J*＝４８．４ Hz，２ H），３．７６－３．６４（*m*，４ H），３．３９－３．２３（*m*，４ H），１．５２（*s*，９ H），１．２０－１．１３（*m*，２ H），０．９３－０．８４（*m*，２ H）。

10

【１６４４】

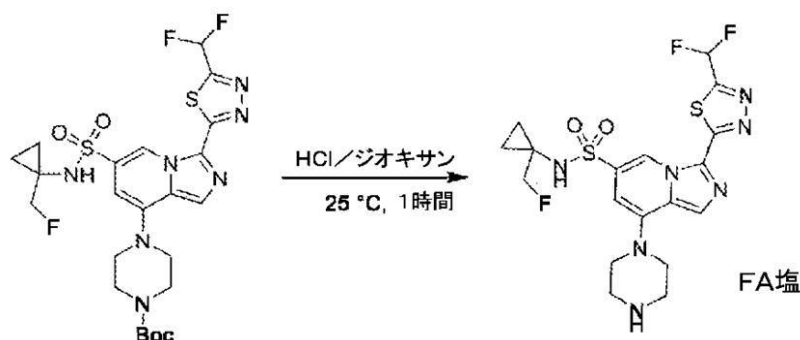
実施例 １８７ の調製

３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－*N*－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）－８－（ピペラジン－１－イル）イミダゾ [１，５－*a*] ピリジン－６－スルホンアミドホルメート

【１６４５】

【化 ３ ７ ５】

20



【１６４６】

30

HCl / ジオキサン（４ M、１ mL）中の *tert*-ブチル ４－（３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－（*N*－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ [１，５－*a*] ピリジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４５ mg、７６．５８ μmol）の溶液を、２５ °C で １ 時間 攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC（カラム：Unisil ３－１００ C18 Ultra １５０＊２５ mm＊１０ μm；移動相：A：水中 ０．２２５％ ギ酸、B：MeCN；B％：１２％～４２％、１０分）により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 ３－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－*N*－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）－８－（ピペラジン－１－イル）イミダゾ [１，５－*a*] ピリジン－６－スルホンアミド（２２．２３ mg、４０．１９ μmol、収率 ５２．４８％、純度 ９６．４５％、FA 塩）を黄色固体として得た。

40

【１６４７】

RT ０．３２４ 分（方法３）；*m/z* ４８８．１（*M*＋*H*)⁺（ESI⁺）；¹H NMR（DMSO-*d*₆，４００ MHz）：９．５６（*s*，１ H），８．９２－８．７１（*m*，１ H），８．２３（*s*，１ H），７．９９（*s*，１ H），７．６７（*t*，*J*＝５３．２ Hz，１ H），６．６７（*s*，１ H），４．２２（*d*，*J*＝４８．４ Hz，２ H），３．２５－３．２０（*m*，４ H），３．０５－２．９２（*m*，４ H），０．８８－０．８１（*m*，２ H），０．８０－０．７４（*m*，２ H）。

【１６４８】

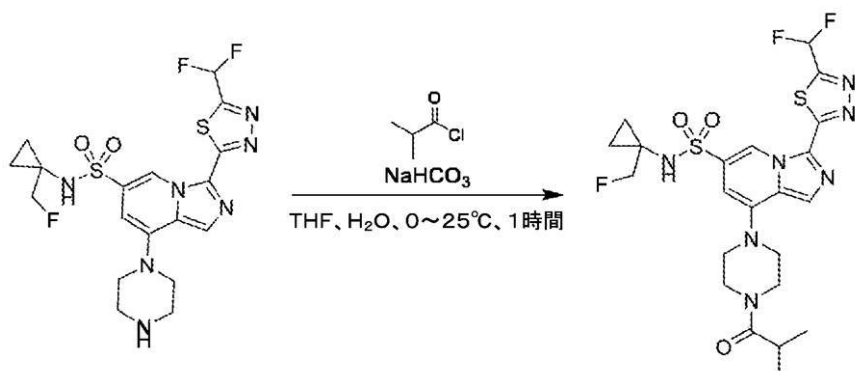
実施例 １８８ の調製

50

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1649】

【化376】



10

【1650】

THF (0.5 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、30.77 µmol、FA 塩) の溶液に、NaHCO₃ (25.85 mg、307.68 µmol)、続いて塩化イソブチリル (4.92 mg、46.15 µmol、4.82 µL) を 0°C で加えた。混合物を 25°C で 1 時間攪拌し、次いで水 (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL; 2x) で抽出した。有機層を回収し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、不純生成物を得て、これを MeOH (2 mL) で 25°C で 20 分間粉碎することによって更に精製した。濾過後、ケーキを回収し、真空下で乾燥させて、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (6.43 mg、11.35 µmol、収率 36.90%、純度 98.46%) を黄色固体として得た。

20

30

【1651】

RT 0.485 分 (方法 3); m/z 558.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.91-9.90 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.08 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.27 (d, J = 48.8 Hz, 2H), 3.98-3.75 (m, 4H), 3.45-3.25 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H)。

40

【1652】

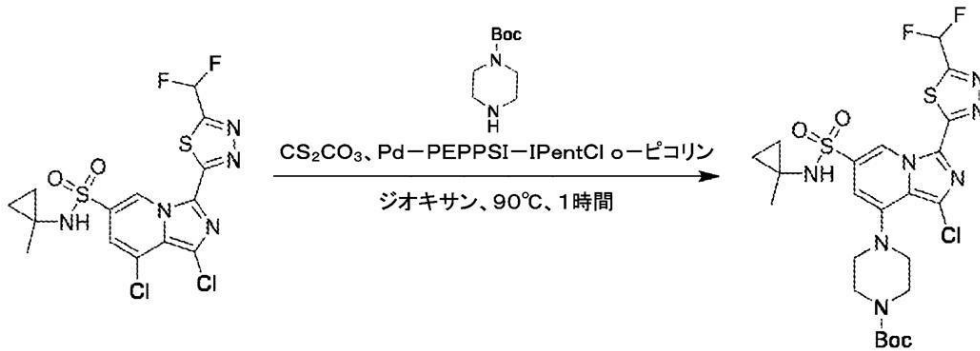
実施例 189a の調製

tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1653】

50

【化 3 7 7】



10

【1 6 5 4】

ジオキサン (2 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、0.110 mmol) の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (41 mg、0.220 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン (11 mg、0.0110 mmol) 及び CS₂CO₃ (90 mg、0.275 mmol) を加えた。混合物を N₂ (3 x) で脱気し、窒素雰囲気下、90℃で1時間攪拌し、25℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 TLC (EtOAc:石油エーテル=2:1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (18 mg、0.0275 mmol、収率 24.99%) を黄色固体として得た。

20

【1 6 5 5】

RT 0.535 分 (方法 3)、m/z 604.0 (M+H)⁺ (ESI⁺)、¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.90 (s, 1H), 7.08 (t, J=54.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.84-3.58 (m, 4H), 3.24-3.02 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H)。

30

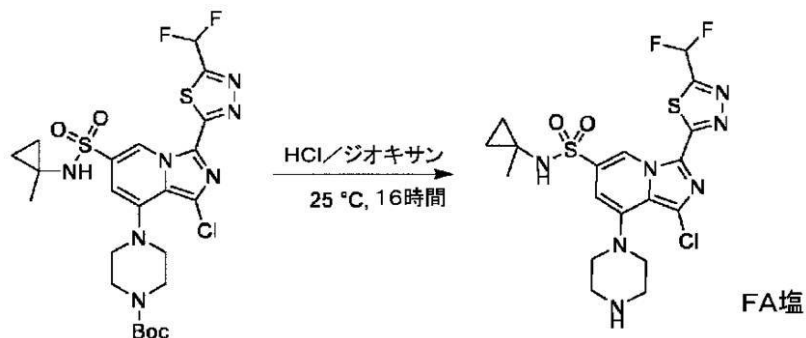
【1 6 5 6】

実施例 189 の調製

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-トリアジン-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1 6 5 7】

【化 3 7 8】



40

【1 6 5 8】

HCl/ジオキサン (4 M、1 mL) 中の tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-トリアジン-2-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (18 mg、0.0275 mmol) を加えた。

50

5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(12mg、0.0199mmol)の溶液を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*10μm;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:15%~45%、10分)によって精製し、直接凍結乾燥して、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート(7.26mg、0.0132mmol、収率66.45%、FA塩)を黄色固体として得た。

10

【1659】

RT0.340分(方法3); m/z 504.1(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):9.61(s,1H),8.61-8.44(m,1H),8.20(s,1H),7.69(t,J=53.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.08-3.02(m,4H),3.02-2.97(m,4H),1.18(s,3H),0.82-0.66(m,2H),0.56-0.36(m,2H)。

【1660】

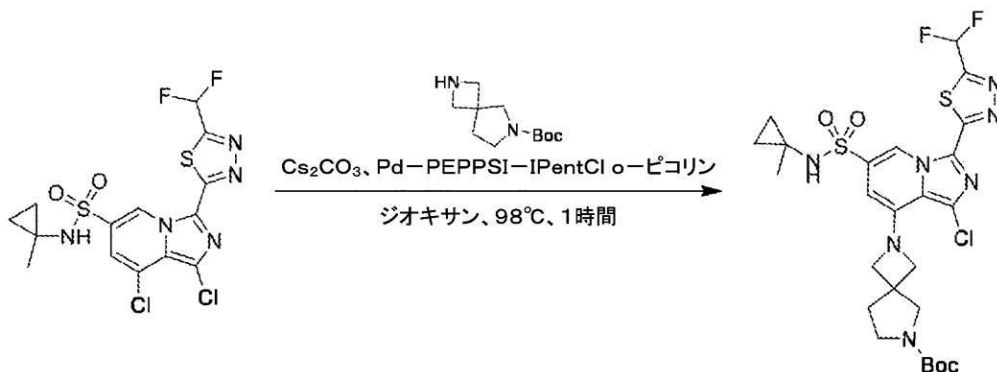
実施例190aの調製

tert-ブチル2-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート

20

【1661】

【化379】



30

【1662】

ジオキサン(0.5mL)中の1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50mg、0.110mmol)の溶液に、tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(47mg、0.220mmol)、CS₂CO₃(108mg、0.330mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl o-picolin(11mg、0.0110mmol)を室温に加えた。混合物をN₂(3x)で脱気し、窒素雰囲気下、98℃で1時間攪拌し、25℃に冷却し、濾過した。

40

【1663】

濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取TLC(EtOAc:石油エーテル=1:1)によって精製して、生成物tert-ブチル2-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチル

50

シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(32mg、0.0486mmol、収率44.14%)を黄色固体として得た。

【1664】

RT0.531min(方法3)、 m/z 630.3(M+H)⁺(ESI⁺)、¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 9.82(s, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.04-3.98(m, 2H), 3.98-3.91(m, 2H), 3.61(s, 2H), 3.51(t, J=6.8Hz, 2H), 2.29(t, J=6.8Hz, 2H), 1.46(s, 9H), 1.39(s, 3H), 0.97-0.90(m, 2H), 0.65-0.55(m, 2H)。

10

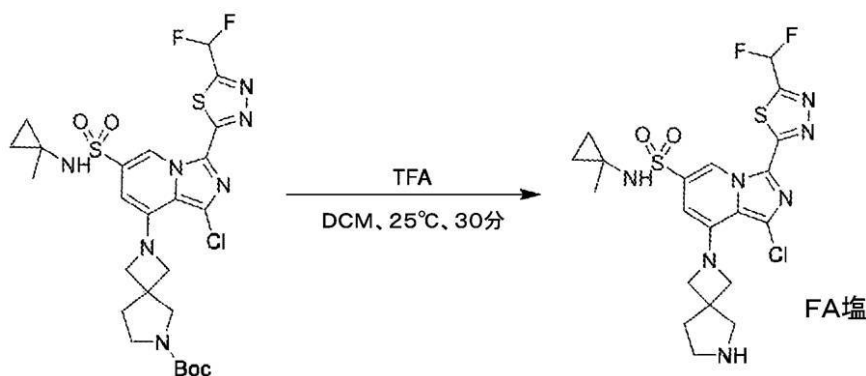
【1665】

実施例190の調製

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1666】

【化380】



20

【1667】

DCM(0.5mL)中のtert-ブチル2-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(32mg、0.0486mmol)の溶液に、TFA(0.1mL、0.250mmol)を0℃で加えた。混合物を25℃で30分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*10μm;移動相:A:水中0.225% 乙酸、B:MeCN;B%:16%~46%、10分)により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート(9.97mg、0.0167mmol、収率34.47%、FA塩)を黄色固体として得た。

30

40

【1668】

RT0.340分(方法3); m/z 530.0(M+H)⁺(ESI⁺);¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 9.55(s, 1H), 9.01-8.11(m, 2H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.93-3.79(m, 4H), 3.64-3.58(m, 4H), 2.26(t, J=6.8Hz, 2H), 1.18(s, 3H), 0.77-0.67(m, 2H), 0.49-0.39(m, 2H)。

50

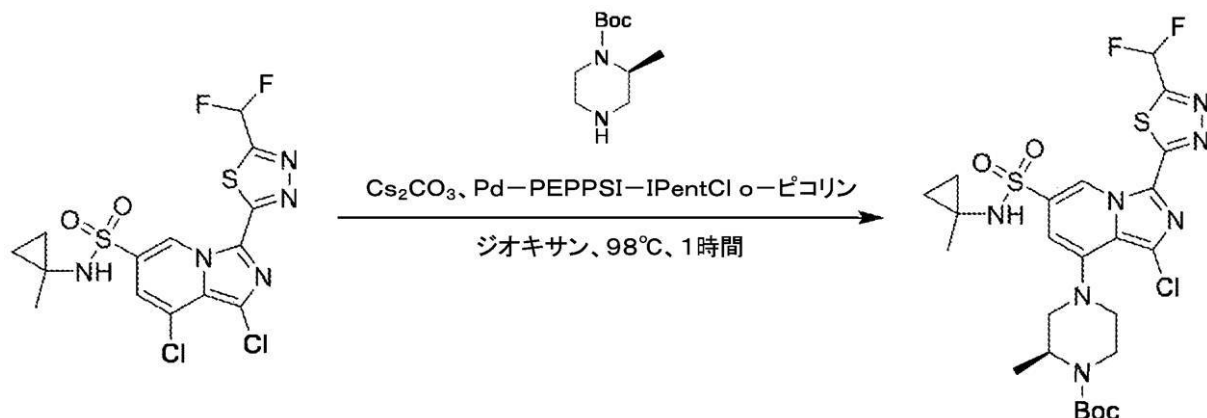
【1669】

実施例191aの調製

(S)-tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1670】

【化381】



10

20

【1671】

ジオキサン(2mL)中の1,8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50mg、0.110mmol)の溶液に、(S)-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(88mg、0.440mmol)、 Cs_2CO_3 (108mg、0.330mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl o-picolin(11mg、0.0110mmol)を加えた。混合物を N_2 (3x)で脱気し、窒素雰囲気下、98°Cで1時間攪拌し、25°Cに冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取TLC(酢酸エチル：石油エーテル=1：1)によって精製して、生成物(S)-tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、0.0121mmol、収率10.96%、純度74.56%)を黄色固体として得た。

30

【1672】

RT0.552分(方法4)、 m/z 618.2($\text{M}+\text{H}^+$)(ESI⁺)。

【1673】

実施例191の調製

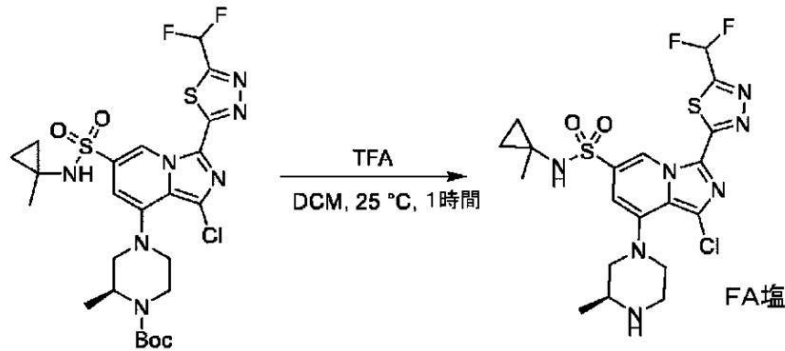
(S)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

40

【1674】

50

【化 3 8 2】



10

【1 6 7 5】

DCM (1.5 mL) 中の (S) -tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (8.0 mg、0.00965 mmol) の溶液に、TFA (0.3 mL) を加えた。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B %: 16% ~ 46%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (S) -1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (1.38 mg、0.00243 mmol、収率 25.17%、純度 99.28%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【1 6 7 6】

RT 0.377 分 (方法 4); m/z 518.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.08 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.56-3.26 (m, 5H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H)。

30

【1 6 7 7】

実施例 192 a の調製

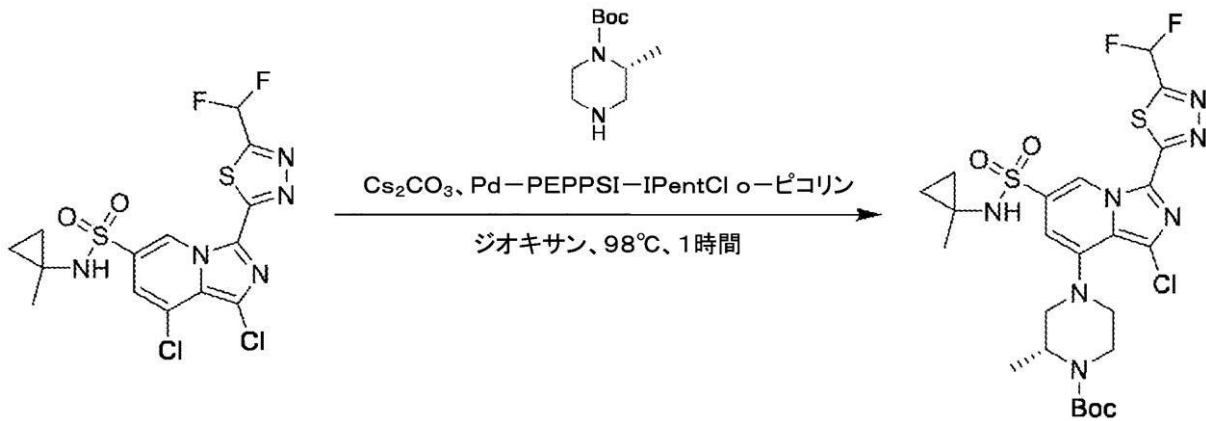
(R) -tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1 6 7 8】

40

50

【化 3 8 3】



10

【1 6 7 9】

ジオキサン (2 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (50 mg、0.110 mmol) の溶液に、(R)-tert-ブチル 2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (88 mg、0.440 mmol)、 Cs_2CO_3 (108 mg、0.330 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン (11 mg、0.0110 mmol) を加えた。混合物を N_2 (3 x) で脱気し、 N_2 雰囲気下、98°C で 1 時間攪拌し、25°C に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 1) によって精製して、生成物 (R)-tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.0148 mmol、収率 13.45%、純度 91.50%) を黄色固体として得た。

20

【1 6 8 0】

RT 0.546 分 (方法 4)、 m/z 618.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (ESI⁺)。

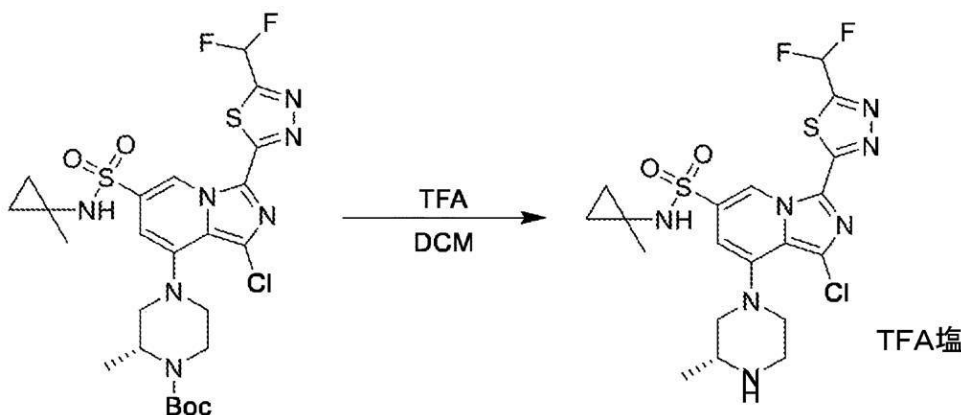
【1 6 8 1】

実施例 192 の調製

(R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【1 6 8 2】

【化 3 8 4】



40

【1 6 8 3】

50

DCM (1.5 mL) 中の (R)-tert-ブチル 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (8.0 mg、0.0118 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.1% TFA、B: MeCN; B%: 25%~55%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (7.33 mg、0.00978 mmol、収率 82.56%、純度 99.51%、2 TFA 塩) を黄色固体として得た。

10

【1684】

RT 0.383 分 (方法 4); m/z 518.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.01 (br, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.37 (br, 1H), 7.09 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 3H), 3.50-3.24 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.66-0.49 (m, 2H)。

20

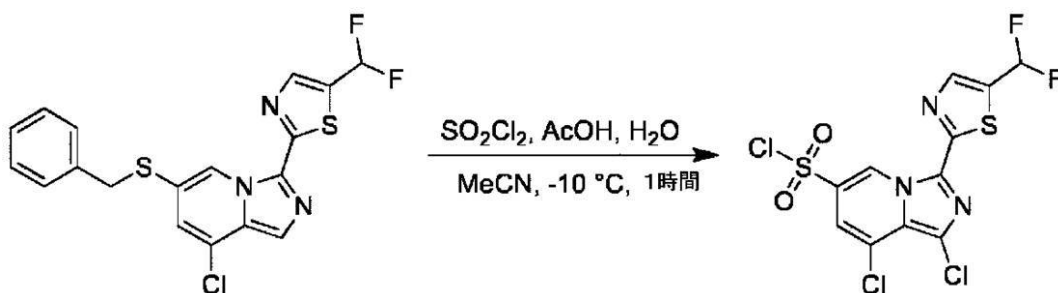
【1685】

中間体 193.1 の調製

1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド

【1686】

【化385】



30

【1687】

MeCN (2 mL) 中の 2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)チアジアゾール (65 mg、159.36 μmol) の混合物に、室温で AcOH (19.14 mg、318.72 μmol、18.23 μL) 及び H₂O (5.74 mg、318.72 μmol、5.74 μL) を加えた。混合物を -10℃ に冷却し、二塩化スルフリル (75.28 mg、557.75 μmol、55.76 μL) を加えた。反応混合物を -10℃ で 1 時間攪拌し、次いで氷水 (8 mL) でクエンチした。黄色の沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、粗生成物 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド (65 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

40

【1688】

実施例 193 の調製

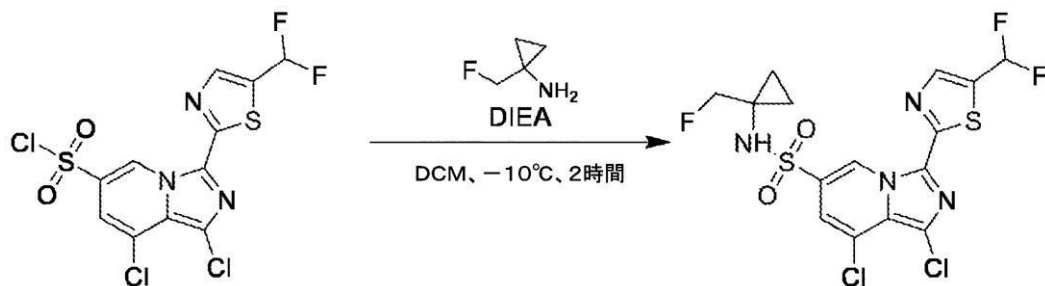
1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアジアゾール-2-イル)-N-(

50

1-（フルオロメチル）シクロプロピル イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-スルホンアミド

【1689】

【化386】



10

【1690】

DCM (1 mL) 中の 1-（フルオロメチル）シクロプロパンアミン (22.50 mg、138.83 μmol 、HCl 塩) の混合物に、DIEA (46.31 mg、358.29 μmol 、62.41 μL) 及び 1,8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンクロリド (50 mg、119.43 μmol) を -10°C で加えた。反応混合物を -10°C で 2 時間攪拌し、次いで、ブライン (5 mL) 及び NaHCO_3 (水溶液、飽和、5 mL) でクエンチし、EtOAc (12 mL; 2 x) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 / 1) によって精製して、生成物 1,8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (35 mg、69.65 μmol 、収率 58.32%、純度 93.79%) を黄色固体として得た。

20

【1691】

RT 0.531 分 (方法 3) ; m/z 471.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺)

【1692】

実施例 194 の調製

4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

30

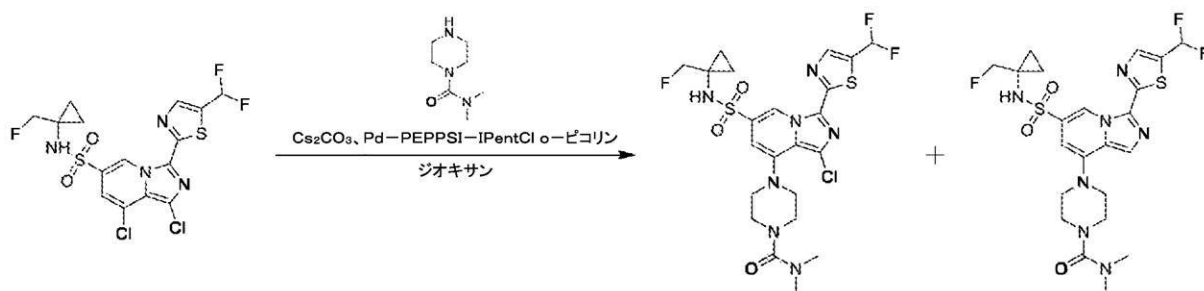
【1693】

及び実施例 195

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1694】

【化387】



40

【1695】

50

ジオキサン (0.5 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (20 mg、42.44 μmol)、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (13.34 mg、84.87 μmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl_o-ピコリン (3.65 mg、4.24 μmol) 及び CS_2CO_3 (41.48 mg、127.31 μmol) の混合物を N_2 (3 $\times$) で脱気した。次いで、混合物を 90℃で1時間攪拌し、次いで室温に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 0:1) によって精製して、生成物 4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (2.64 mg、4.22 μmol 、収率 9.94%、純度 94.74%) を黄色固体として得て、不純画分 (10 mg、純度 80%) を得て、これを更に分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; 38%~68%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (0.87 mg、0.00149 mmol、収率 8.33%) を黄色固体として得た。

10

20

【1696】

4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1697】

RT 0.492 分 (方法 3); m/z 592.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI^+); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.97 (t, $J=55.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.26 (d, $J=52.4$ Hz, 2H), 3.62-3.43 (m, 4H), 3.27-3.06 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.13-1.12 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H)。

30

【1698】

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1699】

RT 0.459 分 (方法 3)、 m/z 558.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI^+); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.97 (t, $J=53.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.26 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 3.61-3.43 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.14-1.11 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)。

40

【1700】

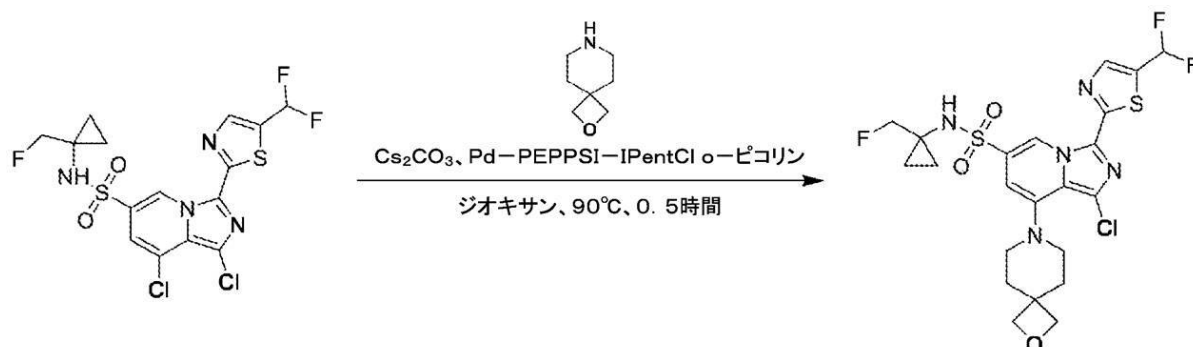
実施例 196 の調製

1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサー-7-アザスピロ [3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1701】

50

【化 3 8 8】



10

【1702】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 1, 8-ジクロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、31.83 μmol) の混合物に、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン (8.10 mg、63.65 μmol)、CS₂CO₃ (31.11 mg、95.48 μmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (2.74 mg、3.18 μmol) を加え、反応混合物を N₂ (3 x) で脱気した。混合物を 90°C で 30 分間攪拌し、次いで室温に冷却し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (EtOAc : 石油エーテル = 3 : 1)、続いて分取 HPLC (カラム : Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相 : A : 水中 0.225 % ギ酸 ; B : MeCN ; B % : 50 % ~ 80 %、10 分) により精製し、凍結乾燥して、生成物 1-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (1.71 mg、2.83 μmol、収率 8.89 %、純度 93.04 %) を黄色固体として得た。

20

【1703】

RT 0.514 分 (方法 3)、m/z 562.3 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), 9.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.97 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.25 (d, J = 48.4, 2H), 3.16-2.93 (m, 4H), 2.31-2.06 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)。

30

【1704】

実施例 197a の調製

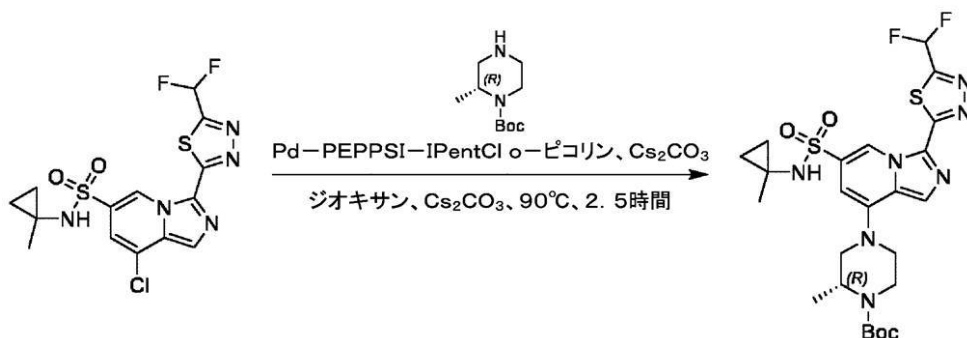
(R)-tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

40

【1705】

50

【化 3 8 9】



10

【1706】

ジオキサン (1.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (80 mg、0.191 mmol) の混合物に、tert-ブチル (R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (153 mg、0.762 mmol)、Cs₂CO₃ (217 mg、0.667 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (19 mg、0.0191 mmol) を加えた。混合物を脱気し、N₂ (3 x) でパージし、次いで N₂ 雰囲気下、90 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：EtOAc = 2 : 1) によって精製して、生成物 tert-ブチル (R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (28 mg、0.0437 mmol、収率 31.85%) を黄色固体として得た。

20

【1707】

RT 0.539 分 (方法 3) ; m/z 584.4 (M+H)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.46 (brs, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H)。

30

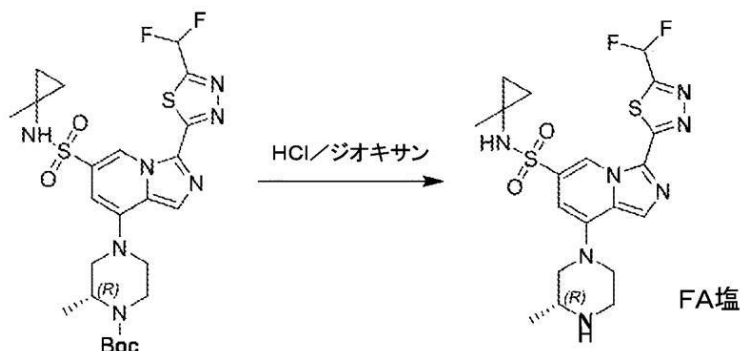
【1708】

実施例 197 の調製

(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1709】

【化 3 9 0】



40

50

【1710】

HCl/ジオキサン (1.0 mL、4.00 mmol、4 N) 中の *tert*-ブチル (R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (28 mg、0.0480 mmol) の混合物を、25℃で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 12%~42%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (1.4 mg、0.00258 mmol、収率5.38%、FA塩) を黄色固体として得た。

10

【1711】

RT 0.369分 (方法3); m/z 484.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.87 (s, 1H), 8.30 (br 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H)。

20

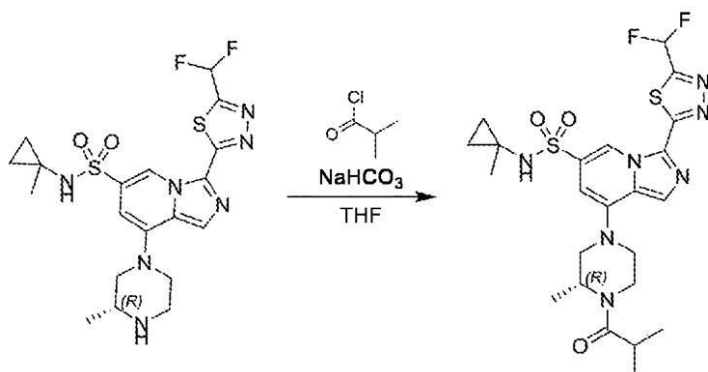
【1712】

実施例198の調製

(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1713】

【化391】



30

【1714】

THF (0.5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の (R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (22 mg、0.0414 mmol) の混合物に、2-メチルプロパノイルクロリド (8.8 mg、0.0827 mmol) 及び NaHCO₃ (3.5 mg、0.0414 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで水 (6 mL) でクエンチし、EtOAc (6 mL; 2x) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 45%~75%、10分) により精製し

40

50

、直接凍結乾燥させて、生成物 (R) - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - (4 - イソブチリル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (3.3 mg、0.00578 mmol、収率 13.98%) を黄色固体として得た。

【1715】

RT 0.483 min (方法 1)、 m/z 554.4 (M+H)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.88 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.08 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.00 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 3.88 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 1.49 - 1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.27 - 1.05 (m, 9H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.58 - 0.63 (m, 2H)。

10

【1716】

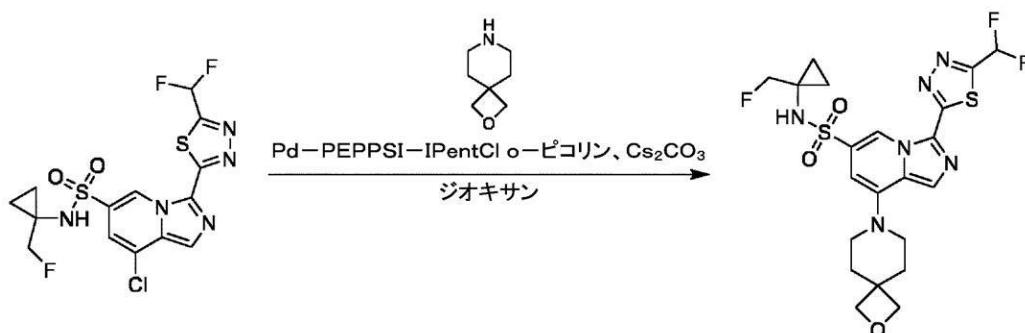
実施例 199 の調製

3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド

【1717】

【化 392】

20



30

【1718】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (30 mg、0.0685 mmol) の混合物に、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン (17 mg、0.137 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (5.9 mg、0.00685 mmol) 及び Cs₂CO₃ (67 mg、0.206 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ (3 x) で脱気し、90 °C で 30 分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた残留物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 40% ~ 70%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド (2.8 mg、0.00518 mmol、収率 7.55%) を黄色固体として得た。

40

【1719】

RT 0.458 分 (方法 1); m/z 529.3 (M+H)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.47 (s, 1H),

50

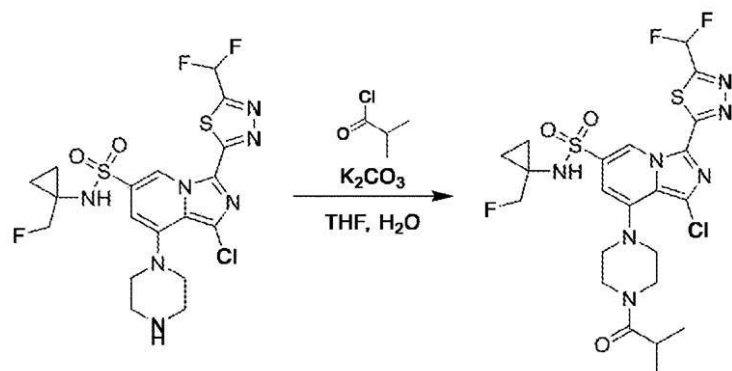
4.54 (s, 4H), 4.26 (d, $J = 48.4$ Hz, 2H), 3.27–3.24 (m, 4H), 2.16–2.14 (m, 4H), 1.18–1.14 (m, 2H), 0.88–0.85 (m, 2H)。

【1720】

実施例200 1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドの調製

【1721】

【化393】



10

20

【1722】

0℃で、THF (0.5 mL) 及び H₂O (0.25 mL) 中の1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (15 mg、28.74 μmol、FA塩) の溶液に、K₂CO₃ (11.92 mg、86.21 μmol)、続いて塩化イソブチリル (6.12 mg、57.47 μmol、6.00 μL) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌し、次いでブライン (15 mL) で希釈し、EtOAc (7 mL、3×) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 40%~70%、10分) により精製し、凍結乾燥させて、生成物1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (5.26 mg、8.53 μmol、収率29.68%、純度96%) を黄色固体として得た。

30

【1723】

RT 0.499分 (方法3); m/z 592.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.92 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.27 (d, $J = 48.4$ Hz, 2H), 3.65–3.41 (m, 4H), 3.27–3.17 (m, 4H), 2.88–2.81 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18–1.14 (m, 2H), 0.91–0.82 (m, 2H)。

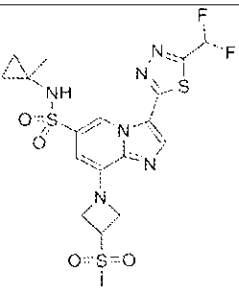
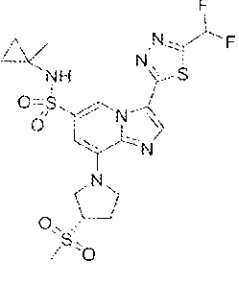
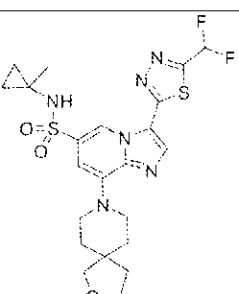
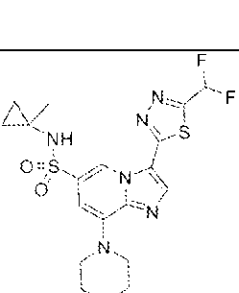
40

【1724】

以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する化合物と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体から出発して調製した。

【1725】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
201		7.30	手順1	RT0.848分(方法1): m/z 519.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.71(d, J=1.6Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.10(t, J=53.6Hz, 1H), 6.50(d, J=1.6Hz, 1H), 5.05(s, 1H), 4.68-4.79(m, 4H), 4.18-4.29(m, 1H), 3.00(s, 3H), 1.37(s, 3H), 0.89-0.95(m, 2H), 0.56-0.62(m, 2H)
202		13.14	手順1	RT0.890分(方法1): m/z 532.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.48(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.69(t, J=53.6Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.28-4.31(m, 1H), 4.15-4.18(m, 2H), 3.93-3.96(m, 1H), 3.79-3.82(m, 1H), 3.09(s, 3H), 2.54(s, 2H), 1.15(s, 3H), 0.68-0.74(m, 2H), 0.41-0.46(m, 2H)
203		8.90	手順1	RT0.926分(方法1): m/z 524.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.63(d, J=1.2Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.50-7.89(m, 1H), 7.00(d, J=1.2Hz, 1H), 3.80(t, J=7.2Hz, 2H), 3.66-3.75(m, 2H), 3.52-3.62(m, 4H), 1.81(t, J=7.2Hz, 2H), 1.74(m, 4H), 1.14(s, 3H), 0.66-0.75(m, 2H), 0.41-0.48(m, 2H)
204		12.79	手順1	RT0.867分(方法1): m/z 559.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(d, J=1.6Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 6.95-7.24(m, 2H), 5.10(s, 1H), 4.00(s, 4H), 3.57-3.68(m, 4H), 2.15-2.28(m, 4H), 1.37(s, 3H), 0.88-0.95(m, 2H), 0.57-0.63(m, 2H)

10

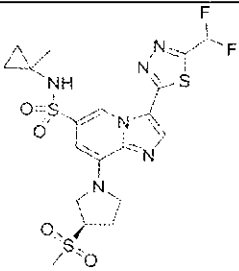
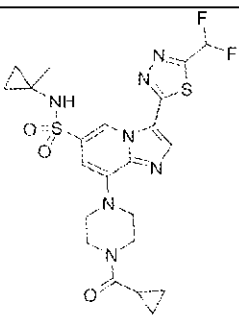
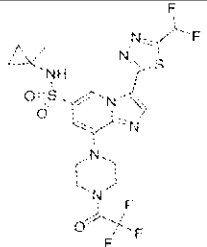
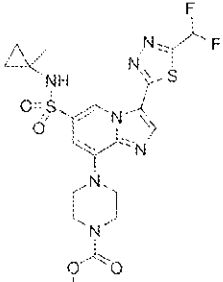
20

30

40

50

【1726】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
205		2.68	手順 1	RT0.858分(方法1); m/z 533.0 (M+H) + (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.72(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 6.94-7.24(m, 1H), 6.63(d, J=1.2 Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 4.55(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.01-4.11(m, 1H), 3.79-3.93(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.48-2.70(m, 2H), 1.37(s, 3H), 0.90-0.95(m, 2H), 0.54-0.62(m, 2H)
206		12.2	手順 1	RT0.592分(方法5); m/z 538.4 (M+H) + (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.93(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 6.96-7.24(m, 2H), 5.08(s, 1H), 3.90-4.05(m, 4H), 3.55-3.80(m, 4H), 1.77-1.84(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.03-1.10(m, 2H), 0.88-0.93(m, 2H), 0.82-0.87(m, 2H), 0.58-0.63(m, 2H)
207		11.3	手順 1	RT0.637分(方法5); m/z 566.3 (M+H) + (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.95(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 6.94-7.25(m, 2H), 5.10(s, 1H), 3.97-4.02(m, 2H), 3.89-3.95(m, 2H), 3.68-3.78(m, 4H), 1.38(s, 3H), 0.88-0.93(m, 2H), 0.56-0.62(m, 2H)
208		7.9	手順 1	RT0.612分(方法5); m/z 528.3 (M+H) + (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.92(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 6.93-7.24(m, 2H), 5.06(s, 1H), 3.77(s, 7H), 3.56-3.69(m, 4H), 1.37(s, 3H), 0.88-0.94(m, 2H), 0.55-0.63(m, 2H)

10

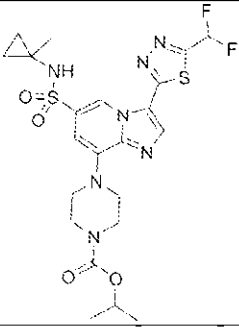
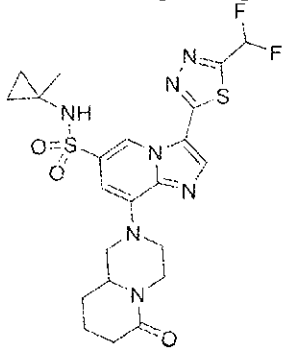
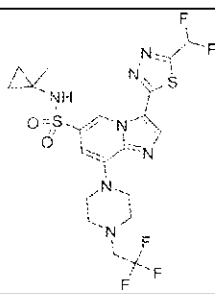
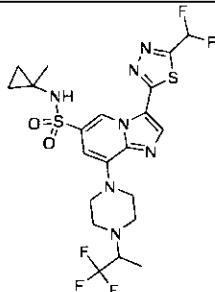
20

30

【1727】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
209		18.1	手順 1	RT0.647分(方法5); m/z 556.4 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.91(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 6.94-7.24(m, 2H), 5.07(s, 1H), 4.99(m, 1H), 3.71-3.81(m, 4H), 3.62(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.30(d, J=6.4 Hz, 6H), 0.90-0.93(m, 2H), 0.55-0.62(m, 2H)
210		17.9	手順 1	RT0.586分(方法5); m/z 538.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 6.95-7.25(m, 2H), 5.18(s, 1H), 4.83-4.90(m, 1H), 4.40-4.47(m, 1H), 4.24-4.31(m, 1H), 3.69-3.84(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.87-2.98(m, 1H), 2.68(t, J=11.2 Hz, 1H), 2.50-2.59(m, 1H), 2.37-2.48(m, 1H), 2.09-2.17(m, 1H), 1.89-2.01(m, 1H), 1.76-1.86(m, 1H), 1.62-1.68(m, 1H), 1.37(s, 3H), 0.87-0.94(m, 2H), 0.58-0.62(m, 2H)
211		17.7	手順 1	RT0.559分(方法5); m/z 552.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.90(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 6.94-7.24(m, 2H), 5.09(s, 1H), 3.64-3.73(m, 4H), 3.05-3.16(m, 2H), 2.92-3.02(m, 4H), 1.36(s, 3H), 0.86-0.96(m, 2H), 0.55-0.63(m, 2H)
212		8.1	手順 1	RT0.984分(方法1); m/z 566.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 9.89(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 6.92-7.25(m, 2H), 5.07(s, 1H), 3.64(m, 4H), 3.18-3.32(m, 1H), 2.91-3.15(m, 4H), 1.35(s, 3H), 1.32(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.87-0.95(m, 2H), 0.53-0.61(m, 2H)

10

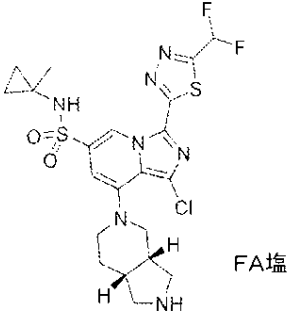
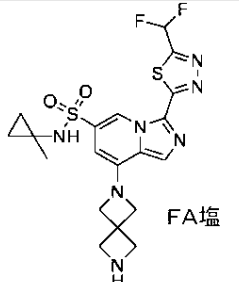
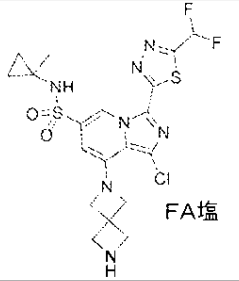
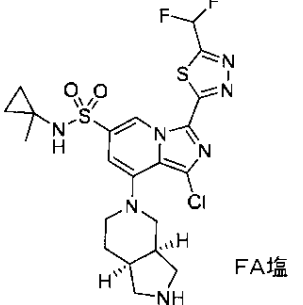
20

30

40

【 1 7 2 8 】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
217	 シス (式で示される化合物及びそのエナンチオマーが存在することが理解されるべきである)	6.82 (2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT362分(方法4); m/z544. 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.61(s, 1H), 9.00-8.51(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.69(t, J=52.8Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.25-3.20(m, 4H), 3.13-3.07(m, 2H), 3.06-3.03(m, 1H), 2.86-2.79(m, 1H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.04-1.76(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.81-0.69(m, 2H), 0.53-0.40(m, 2H)。
218		37.92 (2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT330分(方法4); m/z482. 0(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.37(s, 1H), 8.68-8.13(m, 1H), 8.31(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.69(t, J=52.8Hz, 1H), 6.05(s, 1H), 4.40(s, 4H), 4.01(s, 4H), 1.17(s, 3H), 0.78-0.64(m, 2H), 0.49-0.37(m, 2H)。
219		10.31 (2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT0.362分(方法4); m/z516. 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.49(s, 1H), 9.01-8.31(m, 1H), 8.30(s, 1H), 7.68(t, J=53.2Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.35(s, 4H), 4.04(s, 4H), 1.18(s, 3H), 0.80-0.66(m, 2H), 0.52-0.39(m, 2H)。
220	 (式で示される化合物及びそのエナンチオマーが存在することが理解されるべきである)	10.29 (2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT0.355分(方法4); m/z544. 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.61(s, 1H), 9.00-8.33(m, 1H), 8.34(s, 1H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.25-3.21(m, 4H), 3.12-3.06(m, 2H), 2.98-2.91(m, 1H), 2.87-2.78(m, 1H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 1.99-1.83(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.79-0.69(m, 2H), 0.53-0.40(m, 2H)。

10

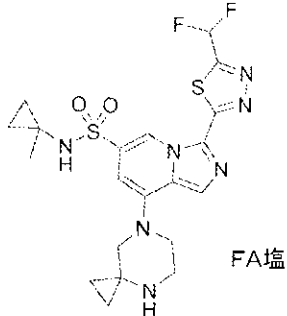
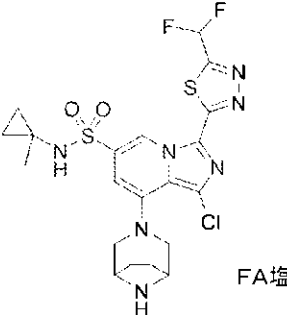
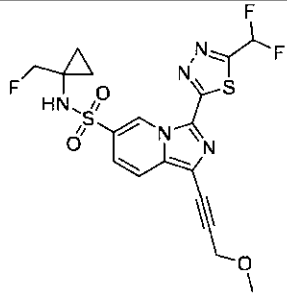
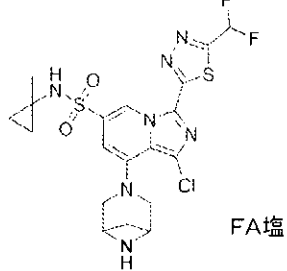
20

30

40

【1730】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
221	 FA塩	16.17 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.324分(方法4); m/z 496 3(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.57(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.67(t, J=53.2Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.28-3.26(m, 2H), 3.17-3.14(m, 2H), 3.05-3.00(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.77-0.69(m, 2H), 0.66-0.58(m, 2H), 0.57-0.52(m, 2H), 0.48-0.42(m, 2H)。
222	 FA塩	8.19 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.359分(方法4); m/z 530 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.64(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 7.67(t, J=53.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.68-3.63(m, 2H), 3.30-3.29(m, 2H), 2.99-2.94(m, 2H), 2.21-2.15(m, 2H), 1.80-1.73(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.76-0.70(m, 2H), 0.49-0.43(m, 2H)。
223	 FA塩	10.17	手順10	RT0.470分(方法4); m/z 472 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 10.20(s, 1H), 7.88(d, J=9.6Hz, 1H), 7.45(dd, J=1.6, 9.6Hz, 1H), 7.09(t, J=53.6Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 4.46(s, 2H), 4.28(d, J=48.4Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 1.18-1.09(m, 2H), 0.92-0.84(m, 2H)
224	 FA塩	10.82 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.378分(方法4); m/z 515 9(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.62(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 3.94-3.88(m, 2H), 3.71(d, J=10.4Hz, 2H), 3.59(d, J=11.2Hz, 2H), 2.64-2.61(m, 1H), 2.20(d, J=8.8Hz, 1H), 1.20(s, 3H), 0.77-0.71(m, 2H), 0.49-0.46(m, 2H)

10

20

30

【1731】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
225	シス (式で示される化合物及びそのエナンチオマーが存在することが理解されるべきである。) FA塩	35.49 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.364分(方法4): m/z 510.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.56(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.68(t, J=53.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.38-3.28(m, 2H), 3.25-3.16(m, 2H), 3.12-3.02(m, 2H), 2.62-2.56(m, 1H), 2.46-2.42(m, 1H), 1.98-1.88(m, 1H), 1.87-1.74(m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.78-0.66(m, 2H), 0.50-0.41(m, 2H)
226	FA塩	6.09 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.358分(方法4): m/z 496.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.43(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.67(t, J=53.2Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 3.98-3.80(m, 1H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.40-3.29(m, 2H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.22-2.07(m, 1H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.17(s, 3H), 0.79-0.69(m, 2H), 0.51-0.38(m, 2H)
227	FA塩	13.19 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.352分(方法4): m/z 482.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.47(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.67(t, J=53.2Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.85(d, J=6.0Hz, 2H), 2.65-2.55(m, 1H), 1.62(d, J=8.8Hz, 1H), 1.20(s, 3H), 0.78-0.68(m, 2H), 0.51-0.40(m, 2H)
228	FA塩	8.66 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.369分(方法4): m/z 529.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.59(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 3.15-3.05(m, 2H), 3.05-2.98(m, 2H), 2.97-2.90(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.80-0.70(m, 2H), 0.56-0.50(m, 4H), 0.48-0.43(m, 2H)

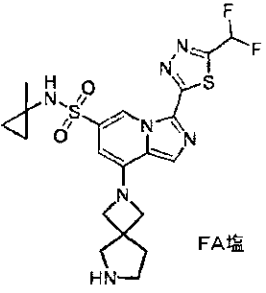
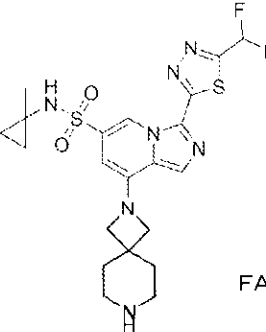
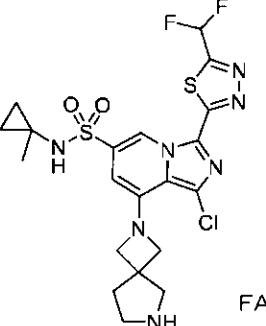
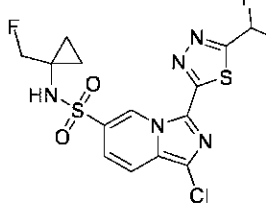
10

20

30

40

【 1 7 3 2 】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
229	 FA塩	5.99 (2 工程後の 収率)	手順1、 次いで手 順2	RTO: 337分(方 法4); m/z 496 .0 (M+H) ⁺ (E SI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 4 00MHz) 9.38(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7. 68(t, J=53.6Hz, 1H) .6.06(s, 1H), 4.26- 4.21(m, 4H), 3.23(s .2H), 3.04(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.15(t, J=6 .8Hz, 2H), 1.19(s, 3 H), 0.77-0.69(m, 2 H), 0.49-0.41(m, 2 H)
230	 FA塩	3.63 (2 工程後の 収率)	手順1、 次いで手 順2	RTO: 353分(方 法4); m/z 510 .0 (M+H) ⁺ (E SI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 4 00MHz) 9.35(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7. 67(t, J=53.2Hz, 1H) .6.03(s, 1H), 4.02(s .4H), 2.90-2.80(m .4H), 1.86-1.78(m .4H), 1.18(s, 3H), 0 .74-0.69(m, 2H), 0 .47-0.40(m, 2H)
231	 FA塩	3.05 (2 工程後の 収率)	手順1、 次いで手 順2	RTO: 394分(方 法4); m/z 530 .0 (M+H) ⁺ (E SI ⁺)	¹ H NMR(D ₂ O, 400MH z) 9.31(s, 1H), 8.42(d, J=0.8Hz, 1H), 7.3 2(t, J=54.0Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.31-4 .24(m, 4H), 3.62(s, 2H), 3.44(t, J=12Hz .2H), 2.43(t, J=7.2 Hz, 2H), 1.15(s, 3H) .0.78-0.71(m, 2H) .0.52-0.45(m, 2H)
232	 FA塩	24.77	手順3	RTO: 467分(方 法1); m/z 438 .1 (M+H) ⁺ (E SI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400M Hz): 10.16(s, 1H), 7. 76(d, J=9.6Hz, 1H) .7.39(d, J=9.6Hz, 1 H), 7.09(t, J=53.6H z, 1H), 5.58(s, 1H), 4 .29(d, J=48.4Hz, 2H) .1.13(d, J=4.6Hz, 2H), 0.89(t, J=6.4H z, 2H)。

10

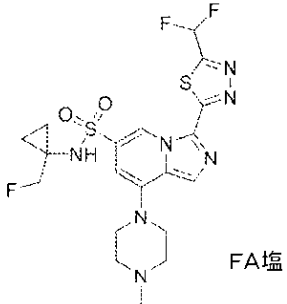
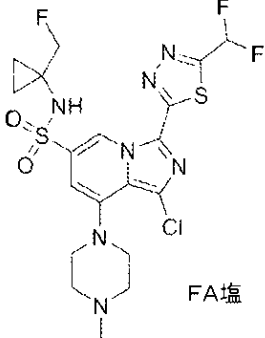
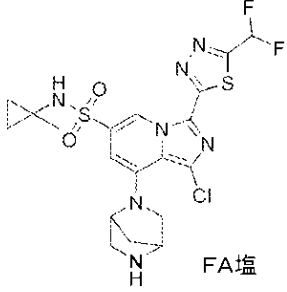
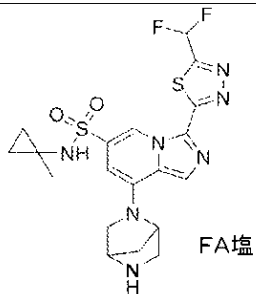
20

30

【 1 7 3 3 】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
233		18.86	手順1	RT0.348分(方法1): m/z 502.3 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.87(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.90(s, 1H), 4.27(d, J=48.8Hz, 2H), 3.44(s, 4H), 2.83(s, 4H), 2.50(s, 3H), 1.12-1.18(m, 2H), 0.86(t, J=6.0Hz, 2H)。
234		9.43	手順1	RT0.368分(方法1): m/z 536.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.90(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.16-5.93(m, 1H), 4.27(d, J=48.8Hz, 2H), 3.32(s, 4H), 2.96-2.92(m, 4H), 2.55(s, 3H), 1.19-1.09(m, 2H), 0.87(s, 2H)。
235		2.57(2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT0.376分(方法1): m/z 516.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.53(s, 1H), 8.59-8.39(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.69(t, J=53.6Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 4.45(s, 1H), 4.02(s, 1H), 3.64(s, 1H), 3.51(s, 1H), 3.15(s, 1H), 3.04(s, 1H), 1.93(d, J=9.2Hz, 1H), 1.80(d, J=9.6Hz, 1H), 1.18(s, 3H), 0.77-0.70(m, 2H), 0.48-0.42(m, 2H)。
236		5.09(2工程後の収率)	手順1、次いで手順2	RT0.353分(方法1): m/z 482.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.39(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67(t, J=53.6Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.56(s, 1H), 4.02(d, J=9.2Hz, 1H), 3.85(s, 1H), 3.56-3.54(m, 1H), 3.13-3.02(m, 2H), 1.99(d, J=9.2Hz, 1H), 1.83(d, J=9.6Hz, 1H), 1.18(s, 3H), 0.73(s, 2H), 0.45(s, 2H)。

10

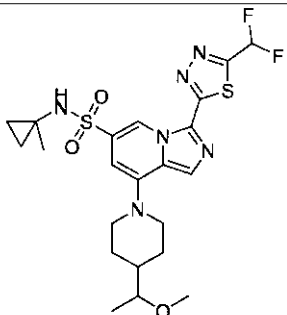
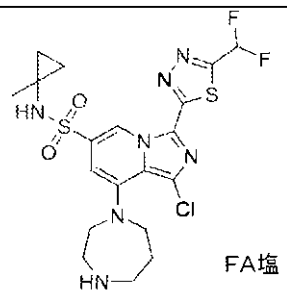
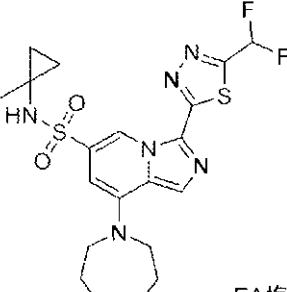
20

30

40

【1734】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
237		16.73	手順1	RT0.504分;(方法4);m/z527.3(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ 400MHz)9.82(s,1H),7.71(s,1H),7.07(t,J=53.6Hz,1H),6.63(s,1H),5.15(s,1H),3.82(d,J=12.0Hz,2H),3.38(s,3H),3.25-3.15(m,1H),2.92-2.80(m,2H),2.04(d,J=11.2Hz,1H),1.86-1.80(m,1H),1.38(s,3H),1.33-1.27(m,2H),1.21-1.25(m,1H),1.19(d,J=6.0Hz,3H),0.98-0.91(m,2H),0.61-0.56(m,2H)
238	 FA塩	13.26(2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.364分;(方法4);m/z518.4(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,400MHz):9.58(s,1H),8.34(s,1H),7.67(t,J=53.2Hz,1H),6.89(s,1H),3.43-3.42(m,2H),3.40-3.39(m,2H),3.18(d,J=2.8Hz,2H),3.12(s,2H),2.01(s,2H),1.16(s,3H),0.80-0.63(m,2H),0.51-0.35(m,2H)
239	 FA塩	20.29(2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.337分;(方法4);m/z484.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,400MHz)9.46(s,1H),8.50-8.34(m,1H),8.26(s,1H),8.01(s,1H),7.67(t,J=53.2Hz,1H),6.39(s,1H),3.79-3.77(m,2H),3.74-3.75(m,2H),3.19(s,2H),2.96(d,J=6.0Hz,2H),2.02(s,2H),1.16(s,3H),0.80-0.63(m,2H),0.51-0.35(m,2H)

10

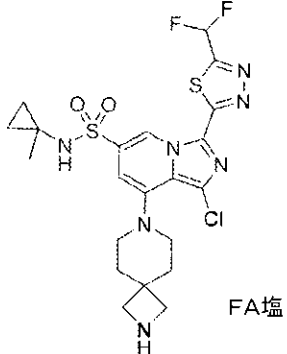
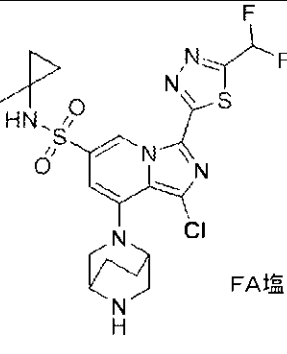
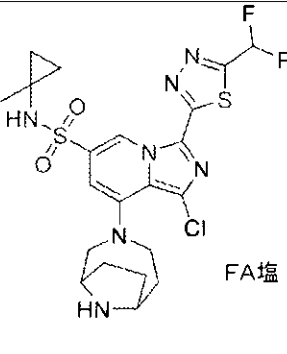
20

30

【1735】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
240	 FA塩	10.01 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.382分:(方法4); m/z544.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.60(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.68((t, J=53.2Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 3.65(s, 4H), 3.02(d, J=2.8Hz, 4H), 2.02(s, 4H), 1.16(s, 3H), 0.80-0.64(m, 2H), 0.53-0.40(m, 2H)
241	 FA塩	8.49 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.377分:(方法4); m/z530.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.56(s, 1H), 8.55-8.50(m, 1H), 8.28(s, 1H), 7.68(t, J=53.2Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.58-3.55(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 3.22-3.20(m, 2H), 3.10-3.08(m, 1H), 2.19-2.17(m, 1H), 1.96-1.94(m, 1H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.78(s, 3H), 0.75-0.74(m, 2H), 0.48-0.45(m, 2H).
242	 FA塩	9.33 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.385分:(方法4); m/z544.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) 9.60(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.68(t, J=53.2Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 3.82-3.76(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.43(s, 2H), 2.07(s, 2H), 1.87(s, 1H), 1.76(dd, J=9.2, 6.8Hz, 1H), 1.18(s, 3H), 1.05(t, J=7.2Hz, 2H), 0.79-0.69(m, 2H), 0.50-0.41(m, 2H)

10

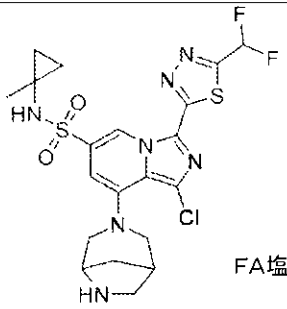
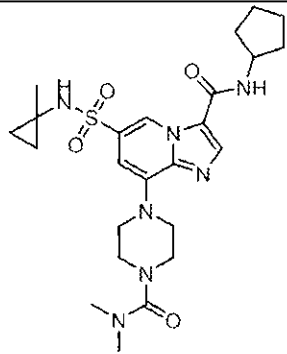
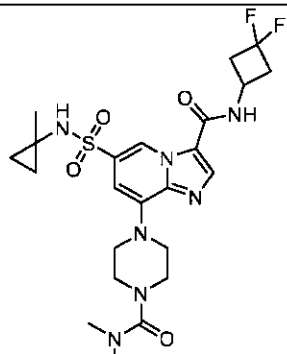
20

30

40

50

【1736】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
243	 FA塩	5.50 (2 工程後の 収率)	手順1、 次いで手 順2	RT0.362分;(方法4); m/z 530.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.66(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 3.91(s, 1H), 3.66(d, J=11.2Hz, 3H), 3.11(d, J=10.8Hz, 2H), 2.89(d, J=11.2Hz, 1H), 2.62-2.62(m, 1H), 1.89(s, 2H), 1.17(s, 3H), 0.79-0.66(m, 2H), 0.53-0.41(m, 2H)
244		47.95	手順5	RT0.598分(方法3); m/z 518.4 (M+H) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.69-9.55(m, 1H), 8.47(d, J=7.2Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.25(brs, 1H), 6.88(s, 1H), 4.34-4.25(m, 1H), 3.57-3.54(m, 4H), 3.30(s, 4H), 2.80(s, 6H), 1.97-1.92(m, 2H), 1.73-1.71(m, 2H), 1.59-1.54(m, 4H), 1.11(s, 3H), 0.69-0.66(m, 2H), 0.44-0.41(m, 2H).
245		46.67	手順5	RT 0.574分(方法3); m/z 540.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.58(d, J=1.4Hz, 1H), 8.97(d, J=6.4Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.33-4.29(m, 1H), 3.57-3.55(m, 4H), 3.35-3.34(m, 4H), 3.09-2.94(m, 2H), 2.80(s, 6H), 2.56-2.53(m, 2H), 1.10(s, 3H), 0.71-0.61(m, 2H), 0.47-0.35(m, 2H).

10

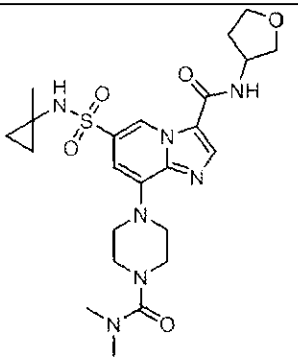
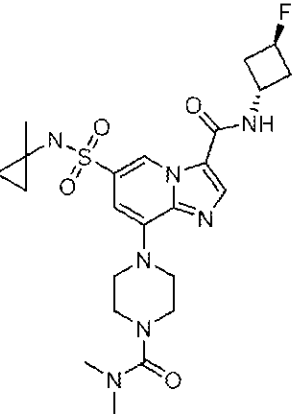
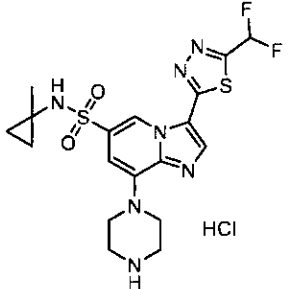
20

30

40

50

【 1 7 3 7 】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
246		32.51	手順5	RT0.528分(方法3); m/z520.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.61(d, J=1.4Hz, 1H), 8.72(d, J=6.8Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.62-4.39(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.65-3.62(m, 1H), 3.57-3.55(m, 4H), 3.36-3.33(m, 4H), 2.80(s, 6H), 2.26-2.09(m, 1H), 2.01-1.87(m, 1H), 1.10(s, 3H), 0.73-0.62(m, 2H), 0.50-0.35(m, 2H).
247	 トランス	50.44	手順5	RT0.510分(方法3); m/z522.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.58(d, J=1.4Hz, 1H), 8.85(d, J=6.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.88(d, J=1.2Hz, 1H), 5.41-5.19(m, 1H), 4.68-4.55(m, 1H), 3.56-3.45(m, 4H), 3.43-3.35(m, 4H), 2.79(s, 6H), 2.63-2.52(m, 4H), 1.10(s, 3H), 0.70-0.63(m, 2H), 0.45-0.38(m, 2H).
248	 HCl	97.06	手順2	RT0.789分(方法1); m/z470.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.69(d, J=1.2Hz, 1H), 9.30(brs, 2H), 8.64(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.70(t, J=54.8Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 3.86(brs, 4H), 3.36(brs, 4H), 1.14(s, 3H), 0.75-0.68(m, 2H), 0.49-0.40(m, 2H).

10

20

30

40

50

【1738】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
249		24.58	手順5	RT0.906分(方法1): m/z 548.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)。	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.67(d, J=1.4Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.70(t, J=53.2Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.82(m, J=52.4Hz, 1H), 3.78(brs, 4H), 3.69-3.68(m, 4H), 1.13(s, 3H), 0.74-0.68(m, 2H), 0.47-0.44(m, 2H)。
250		46.3	手順6	RT0.776分(方法1): m/z 477.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)。	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 8.55(d, J=4.0Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 6.64(d, J=1.0Hz, 1H), 6.14(brs, 1H), 5.51(s, 1H), 4.52(s, 4H), 4.42(d, J=2.6Hz, 2H), 4.18(J=48.4Hz, 2H), 4.00(t, J=5.4Hz, 2H), 3.55-3.43(m, 4H), 2.55-2.54(m, 2H), 2.17-2.08(m, 4H), 1.10-1.02(m, 2H), 0.84-0.77(m, 2H)。
251		35.78	手順1	RT0.526分(方法1): m/z 584.4 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.89(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.09(t, J=53.6, 1H), 6.66(s, 1H), 5.06(s, 1H), 4.10-4.06(m, 2H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.33-3.29(m, 1H), 3.11-3.07(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.37(s, 3H), 1.09(d, J=6.4Hz, 3H), 0.93-0.91(m, 2H), 0.60-0.58(m, 2H)。

10

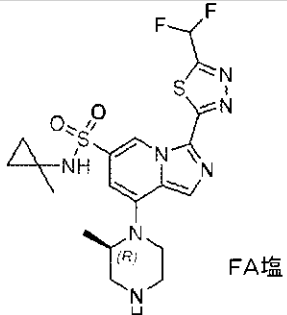
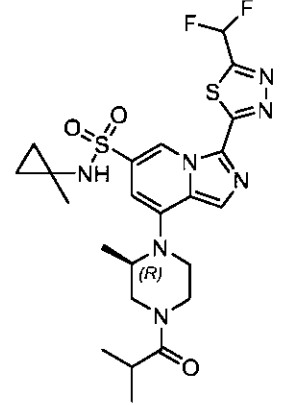
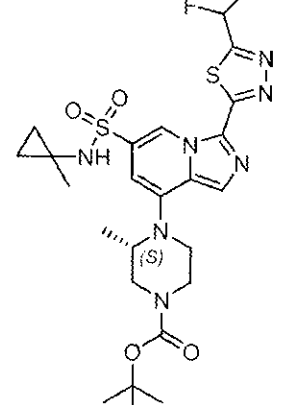
20

30

【1739】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
252	 FA塩	92.1	手順2	RT0.359分(方法1)、m/z484.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.09(t, J=53.6, 1H), 6.81(s, 1H), 5.48(brs, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.55-3.51(m, 1H), 3.41-3.38(m, 1H), 3.30-3.27(m, 1H), 3.22-3.17(m, 2H), 3.03-3.00(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.17(d, J=6.0Hz, 3H), 0.94-0.92(m, 2H), 0.60-0.58(m, 2H)
253	 (R)	5.57	手順12	RT0.483分(方法1)、m/z554.4(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.09(t, J=54.0, 1H), 6.67(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.52-4.22(m, 1H), 4.13-4.11(m, 1H), 4.00-3.96(m, (15K), 3.80-3.75(m, 1H), 3.65-3.42(m, 2H), 3.38-3.27(m, OSH), 3.26-3.09(m, 1H), 3.00-2.72(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.26-1.19(m, 6H), 1.15-1.05(m, 3H), 0.96-0.90(m, 2H), 0.61-0.59(m, 2H)
255	 (S)	35.14	手順1	RT0.532分(方法1)、m/z584.4(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.89(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.09(t, J=54.0, 1H), 6.66(s, 1H), 5.07(s, 1H), 4.14-4.03(m, 2H), 3.83-3.87(m, 1H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.37-3.29(m, 1H), 3.11-3.06(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.37(s, 3H), 1.08(d, J=6.4Hz, 3H), 0.94-0.91(m, 2H), 0.61-0.59(m, 2H)

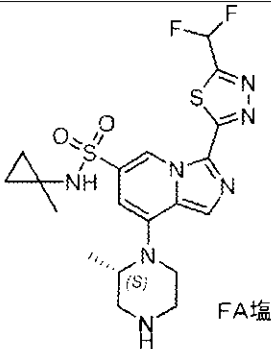
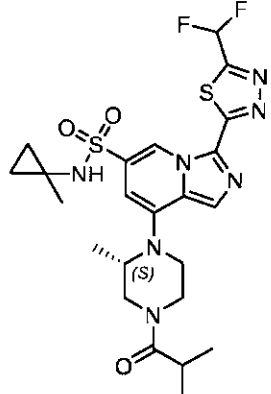
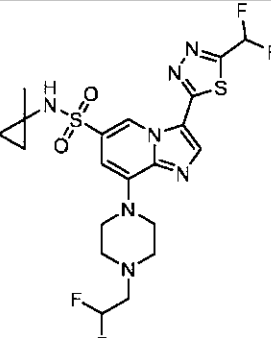
10

20

30

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
256	 FA塩	95.21	手順2	RT0.365分(方法1)、m/z484.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.09(t, J=54.0, 1H), 6.81(s, 1H), 5.46(s, 1H), 4.06-4.03(m, 1H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.42-3.38(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.19-3.16(m, 2H), 3.06-3.00(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.17(d, J=4.4Hz, 3H), 0.94-0.91(m, 2H), 0.61-0.58(m, 2H)
257		16.51	手順12	RT0.478分(方法1)、m/z554.4(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.09(t, J=53.6, 1H), 6.67(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.48-4.24(m, 1H), 4.11-4.08(m, 1H), 3.99-3.92(m, 0.5H), 3.81-3.72(m, 1H), 3.63-3.55(m, 2H), 3.32-3.31(m, 0.5H), 3.15-3.17(m, 1H), 2.91-2.83(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.25-1.19(m, 6H), 1.12-1.04(m, 3H), 0.93-0.91(m, 2H), 0.61-0.58(m, 2H)
258		4.8	手順1	RT0.94分(方法1)、m/z534.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.11(t, J=53.6, 1H), 6.98(s, 1H), 5.97(t, J=56.4, 1H), 5.11(s, 1H), 3.75-3.65(m, 4H), 2.91-2.80(m, 6H), 1.38(s, 3H), 0.95-0.85(m, 2H), 0.62-0.56(m, 2H)

10

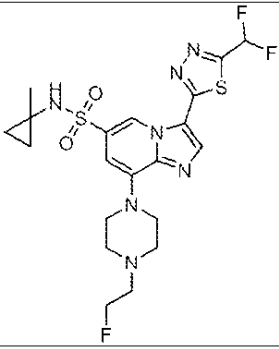
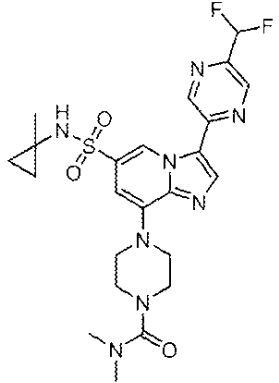
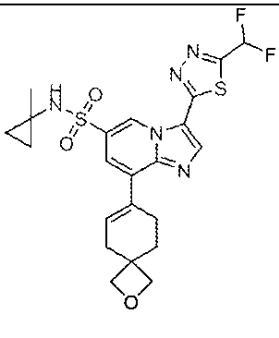
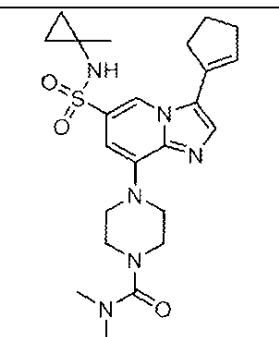
20

30

40

50

【 1 7 4 1 】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
259		10.9	手順1	RT0.91分(方法1); m/z516.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.19(t, J=5.3, 6, 1H), 6.91(s, 1H), 5.15-5.10(m, 1H), 4.65-4.50(m, 2H), 3.70-3.60(m, 4H), 2.90-2.75(m, 6H), 1.27(s, 3H), 0.88-0.80(m, 2H), 0.52-0.49(m, 2H)
260		6.67(2工程後の収率)	手順13、続いて手順2	RT0.912分(方法1); m/z535.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 10.10(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.35(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.76(t, J=5.4, 4Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 3.63(d, J=4.8Hz, 4H), 3.56(d, J=4.0Hz, 4H), 2.90(s, 6H), 1.35(s, 3H), 0.89(t, J=6.0Hz, 2H), 0.57(t, J=6.0Hz, 2H)。
261		21.34	手順6	RT0.866分(方法1); m/z508.2 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 10.20(d, J=1.6Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.10(t, J=5.3, 6Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.58(d, J=5.6Hz, 2H), 4.53(d, J=5.6Hz, 2H), 2.72(d, J=4.4Hz, 4H), 2.17(t, J=6.4Hz, 2H), 1.37(s, 3H), 0.91(t, J=5.6Hz, 2H), 0.61(t, J=6.4Hz, 2H)。
262		49.59(2工程後の収率)	手順6、続いて手順2	RT0.866分(方法1); m/z473.4 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 8.70(d, J=1.6Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.05(s, 1H), 3.58(d, J=5.2Hz, 4H), 3.53(d, J=5.6Hz, 4H), 2.89(s, 6H), 2.87-2.83(m, 2H), 2.70-2.67(m, 2H), 2.10-2.02(m, 2H), 1.31(s, 3H), 0.84(t, J=6.0Hz, 2H), 0.55-0.52(m, 2H)。

10

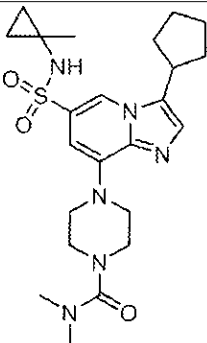
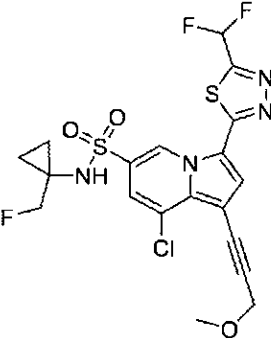
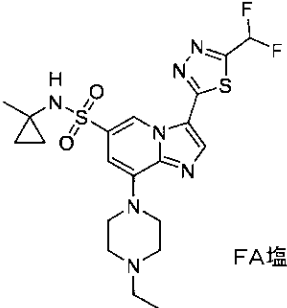
20

30

40

【1742】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
263		82.9	手順7	RT0.776分(方法1); m/z475.3(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 8.29(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.97(s, 1H), 3.60(d, J=4.4Hz, 4H), 3.52(d, J=4.4Hz, 4H), 3.33-3.25(m, 1H), 2.89(s, 6H), 2.24-2.22(m, 2H), 1.84-1.71(m, 6H), 1.71(s, 3H), 0.83(t, J=6.0Hz, 2H), 0.52(t, J=6.0Hz, 2H).
264		21.87	手順10	RT0.532分(方法4); m/z526.8(M+Na) ⁺ (ESI ⁺).	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 10.35(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.22-6.95(m, 1H), 5.79-5.21(m, 1H), 4.40(s, 2H), 4.34(d, J=48.4Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 1.12-1.16(m, J=2.8Hz, 2H), 0.92-0.88(m, 2H).
265		32.80	手順1	RT0.512分(方法3); m/z498.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.91(d, J=1.6Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.18(s, 1H), 6.97-7.26(m, 2H), 5.48(br, 1H), 3.79(s, 4H), 2.98-2.96(m, 4H), 2.75(m, 2H), 1.35(s, 3H), 1.26(t, J=7.27Hz, 3H), 0.88-0.95(m, 2H), 0.55-0.61(m, 2H).

10

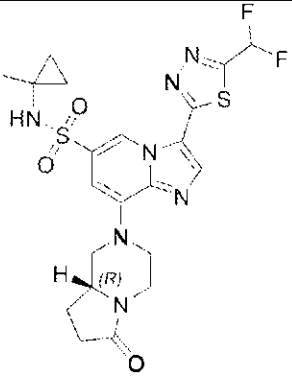
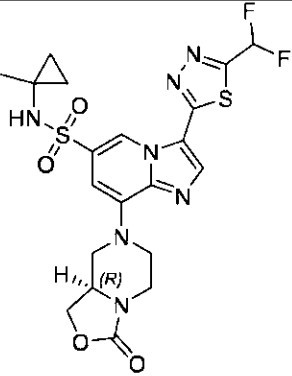
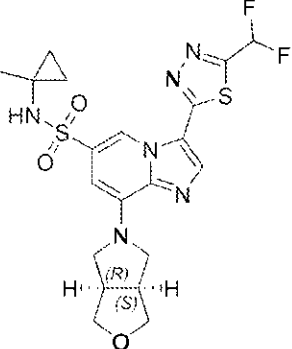
20

30

【1743】

40

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
266		4.36	手順1	RT0.590分(方法3); m/z524. 2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.67(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.43-8.39(m, 1H), 7.70(t, J=53.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 4.53-4.49(m, 1H), 4.45-4.41(m, 1H), 4.03-3.97(m, 1H), 3.87-3.76(m, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.12-3.00(m, 1H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.73-2.68(m, 1H), 2.33-2.27(m, 1H), 2.27-2.18(m, 1H), 1.75-1.56(m, 1H), 1.13(s, 3H), 0.77-0.63(m, 2H), 0.49-0.39(m, 2H)
267		10.84	手順1	RT0.600分(方法3); m/z526. 1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.43-8.39(m, 1H), 7.70(t, J=53.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 4.54-4.42(m, 2H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.18-3.99(m, 2H), 3.84-3.67(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 2.98-2.84(m, 2H), 1.13(s, 3H), 0.74-0.67(m, 2H), 0.48-0.40(m, 2H)
268		18.1	手順1	RT0.647分(方法3); m/z497. 1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.50(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.39-8.31(s, 1H), 7.69(t, J=53.2Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 3.90-3.84(m, 4H), 3.78-3.72(m, 2H), 3.66-3.61(m, 2H), 3.10-3.04(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.47-0.38(m, 2H)

10

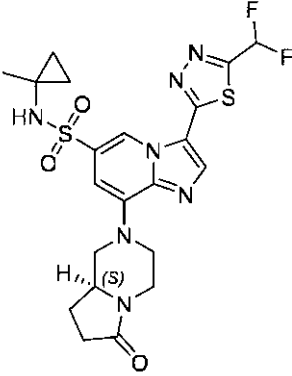
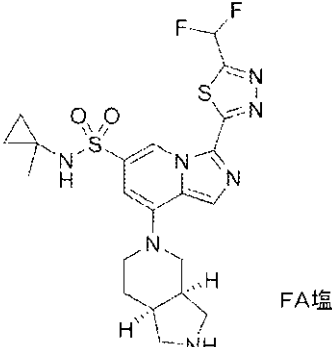
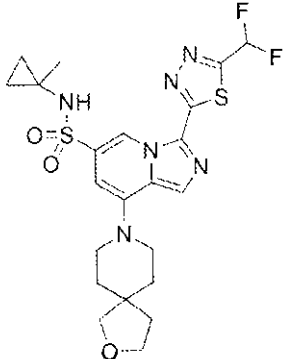
20

30

40

50

【 1 7 4 4 】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
269		7.56	手順1	RT0.592分(方法3): m/z 524 [2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.49–8.37(m, 1H), 7.70(t, J=53.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 4.51–4.47(m, 1H), 4.45–4.39(m, 1H), 4.04–3.94(m, 1H), 3.84–3.79(m, 1H), 3.38–3.30(m, 1H), 3.06–3.02(m, 1H), 2.85–2.79(m, 1H), 2.70–2.65(m, 1H), 2.33–2.29(m, 1H), 2.25–2.19(m, 1H), 1.69–1.64(m, 1H), 1.13(s, 3H), 0.74–0.67(m, 2H), 0.49–0.41(m, 2H)
270	 FA塩	40.41	手順2	RT0.326分(方法5): m/z 510 [2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(D ₂ O, 400MHz): 9.18(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.29(t, J=53.2Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.52–3.31(m, 7H), 3.203.05(m, 1H), 2.85–2.75(m, 1H), 2.73–2.61(m, 1H), 2.10–2.00(m, 1H), 1.85–1.70(m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.78–0.66(m, 2H), 0.50–0.37(m, 2H)。
271		10.56	手順1	RT0.464分(方法5): m/z 525 [2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.84(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 5.05(s, 1H), 3.94(t, J=7.2Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 3.33(t, J=5.2Hz, 4H), 1.91–1.83(m, 6H), 1.39(s, 3H), 0.990.91(m, 2H), 0.650.57(m, 2H)。

10

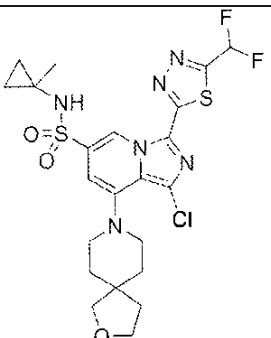
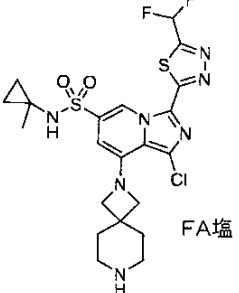
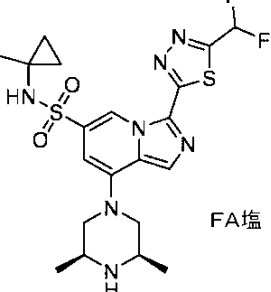
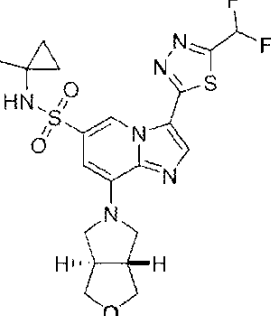
20

30

40

50

【 1 7 4 5 】

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
272		2.83	手順1	RT0.510分(方法5); m/z559.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.60(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.68(t, J=53.6Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 3.79(t, J=7.6Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 3.14-3.02(m, 4H), 1.85-1.73(m, 6H), 1.17(s, 3H), 0.76-0.69(m, 2H), 0.50-0.40(m, 2H).
273		4.44(2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.394分(方法5); m/z544.2(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR((DMSO-d ₆ , 400MHz)9.48(s, 1H), 8.37-8.54(m, 1H), 8.31-8.37(m, 1H), 7.68(t, J=53.6Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 3.98(s, 4H), 2.76-2.89(m, 4H), 1.74-1.82(m, 4H), 1.18(s, 3H), 0.72-0.76(m, 2H), 0.44-0.48(m, 2H)
274		4.08(2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.361分(方法5); m/z498(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz)9.57(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.68(t, J=53.6Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.58-3.61(m, 2H), 3.04-3.08(m, 2H), 2.39-2.42(m, 2H), 1.14(s, 3H), 1.07(d, J=6.4Hz, 6H), 0.70-0.74(m, 2H), 0.42-0.47(m, 2H)
275		25.90	手順1	RT0.623分(方法3); m/z497.1(M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.61(d, J=1.2Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.09(t, J=53.6Hz, 1H), 6.51(d, J=1.2Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.17-4.07(m, 4H), 3.69-3.59(m, 4H), 2.682.61(m, 2H), 1.37(s, 3H), 0.95-0.92(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H)

10

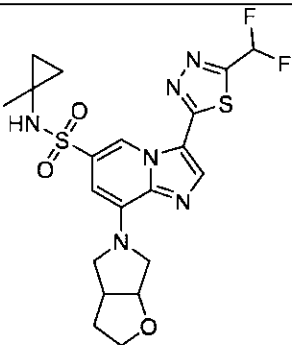
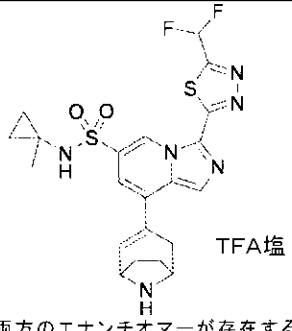
20

30

40

【1746】

50

Cpd番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
276		35.50	手順1	RT0.638分(方法3); m/z 497.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.09 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.70 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.81 (dd, J=12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.940.92 (m, 2H), 0.58-0.56 (m, 2H)
277	 TFA塩 両方のエナンチオマーが存在する	7.53 (2工程後の収率)	手順1、 次いで手順2	RT0.352分;(方法5); m/z 493.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.84 (s, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (t, J=5.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 2.92-2.97 (dd, J=16.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.65-0.80 (m, 2H), 0.41-0.53 (m, 2H).

10

20

【1747】

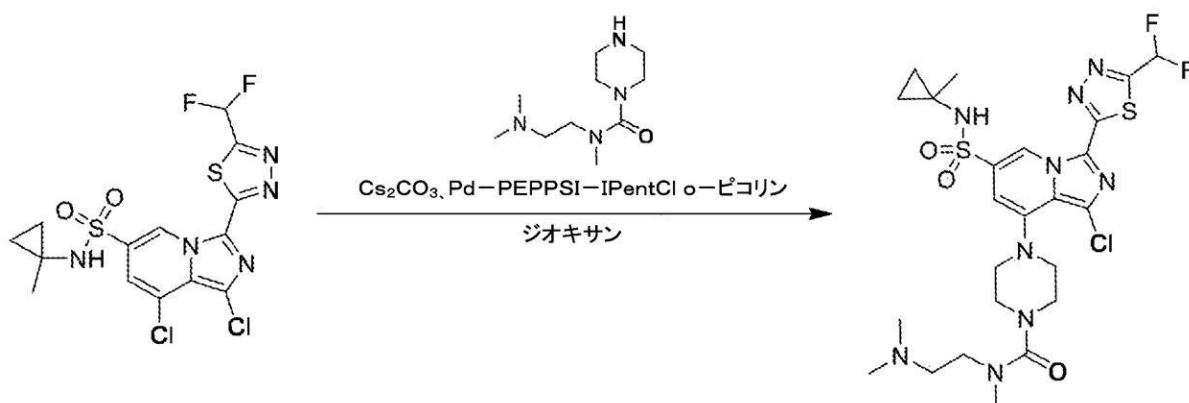
実施例278の調製

4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

30

【1748】

【化394】



40

【1749】

ジオキサン (1 mL) 中の 1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1

50

、5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(30mg、0.0660mmol)の溶液に、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(33mg、0.132mmol、HCl塩)、Cs₂CO₃(54mg、0.165mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl_o-ピコリン(6.4mg、0.0066mmol)を加えた。混合物を脱気し、N₂(3x)でパージした後、それをN₂雰囲気下、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10µm;移動相:A:水中0.225%ギ酸、B:MeCN;B%:20%~50%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、生成物4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド(5.4mg、0.00821mmol、収率12.4%)を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【1750】

RT0.415分(方法4);m/z632.3(M+H)⁺(ESI⁺),¹H NMR(CDCl₃,400MHz):9.89(s,1H),7.08(t,J=53.6Hz,1H),6.76(s,1H),5.34(br,1H),3.61-3.51(m,4H),3.48(t,J=6.8Hz,2H),3.25-3.15(m,4H),2.98(s,3H),2.76(t,J=6.8Hz,2H),2.47(s,6H),1.38(s,3H),0.94-0.90(m,2H),0.63-0.58(m,2H)。

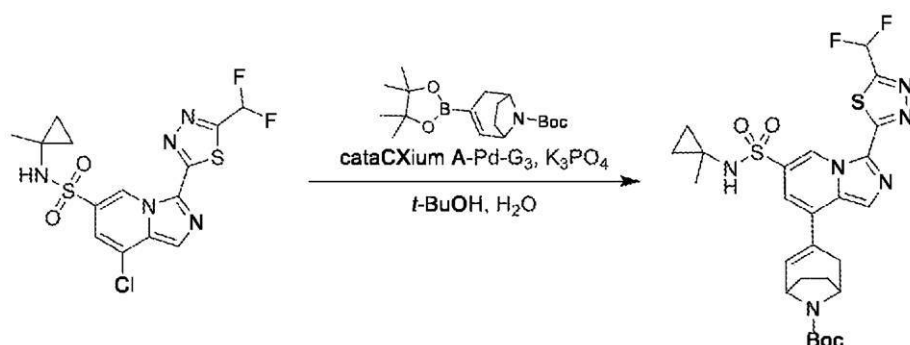
【1751】

実施例279aの調製

tert-ブチル-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート

【1752】

【化395】



【1753】

tert-ブタノール(2mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(100mg、0.238mmol)の溶液に、水(0.2mL)、K₃PO₄(51mg、0.238mmol)、cataCXium A-Pd-G3(17mg、0.0238mmol)及びtert-ブチル-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)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(240mg、0.715mmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下、60℃で16時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1)によって

精製して、生成物 *tert*-ブチル-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (35 mg、0.0555 mmol、収率 23.3%) を黄色固体として得た。

【1754】

RT 0.550 分 (方法 4) ; m/z 593.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺), ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : 9.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.46–4.52 (m, 1H), 4.35–4.43 (m, 1H), 3.03–3.18 (m, 1H), 2.28–2.35 (m, 1H), 2.01–2.12 (m, 2H), 1.75–1.88 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 0.67–0.74 (m, 2H), 0.48–0.44 (m, 2H)。

10

【1755】

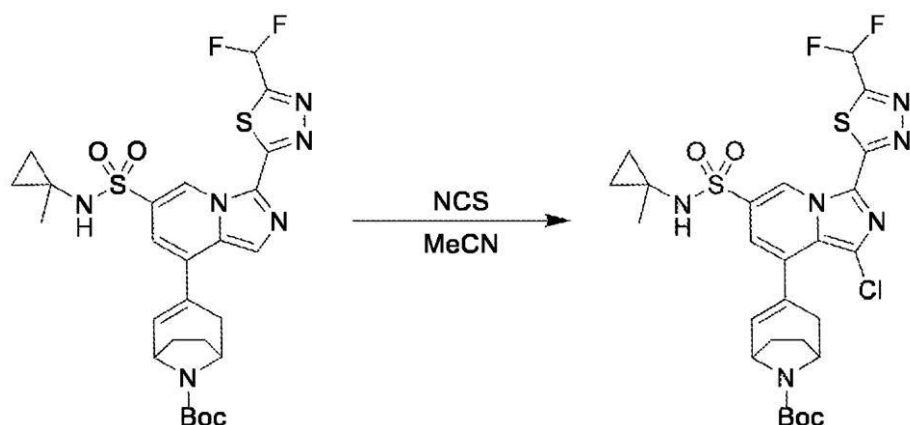
実施例 279b の調製

tert-ブチル-3-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート

20

【1756】

【化 396】



30

【1757】

MeCN (1.2 mL) 中の *tert*-ブチル-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (35 mg、0.0591 mmol) の溶液に、NCS (13 mg、0.094 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌した。NCS (6.5 mg、0.0472 mmol) を溶液に加え、混合物を 16 時間攪拌した。得られた溶液を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL、3×) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL、2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾液を真空中で濃縮して、生成物 *tert*-ブチル-3-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (32 mg、0.0459 mmol、収率 77.77%) を黄色固体として得た。

40

【1758】

50

RT 0.577分 (方法4) ; m/z 571.0 ($M-56+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 9.83 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 7.70 (t, J=53.2Hz, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 6.25 (d, J=5.2Hz, 1H) , 4.45 (t, J=5.2Hz, 1H) , 4.37-4.28 (m, 1H) , 2.26-2.16 (m, 2H) , 2.08-2.00 (m, 2H) , 1.96-2.03 (m, 2H) , 1.43 (s, 9H) , 1.23 (s, 3H) , 0.72 (m, 2H) , 0.47 (m, 2H) 。

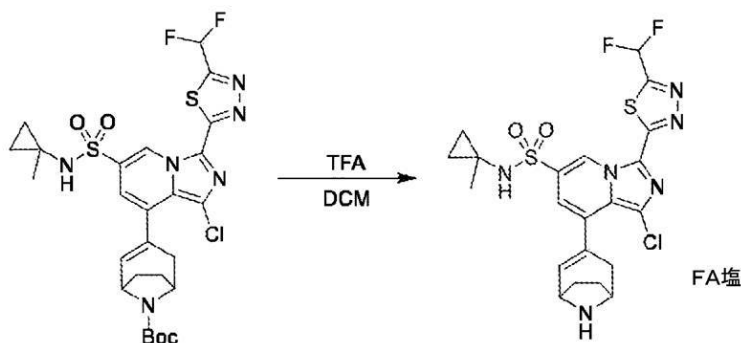
【1759】

実施例279の調製

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1760】

【化397】



【1761】

TFA (1.0mL) 及びDCM (0.5mL) 中のtert-ブチル-3-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (25mg、0.0399mmol) の溶液を、25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm; 移動相: A: 水中0.225% ギ酸、B: MeCN; B% : 14%~44%、10分) により精製して、生成物8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (5.0mg、0.00867mmol、収率21.76%、FA塩) を黄色固体として得た。

【1762】

RT 0.393分 (方法4) ; m/z 527.1 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 9.84 (s, 1H) , 8.57 (br, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 7.70 (t, J=53.2Hz, 1H) , 7.15 (s, 1H) , 6.17 (d, J=5.2Hz, 1H) , 3.89-3.82 (m, 2H) , 2.89-2.78 (m, 1H) , 2.14-2.24 (m, 1H) , 2.11-1.99 (m, 2H) , 1.92-1.81 (m, 2H) , 1.19 (s, 3H) , 0.74-0.72 (m, 2H) , 0.52-0.50 (m, 2H) 。

【1763】

中間体280.1の調製

ベンジル4-(2-クロロプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1764】

10

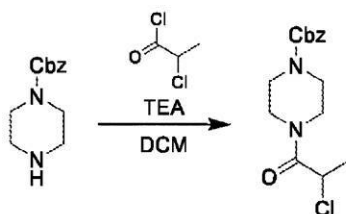
20

30

40

50

【化 3 9 8】



【1 7 6 5】

DCM (20 mL) 中のベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (2.00 g、9.08 mmol) の溶液に、TEA (2.5 mL、18.2 mmol) 及び 2-クロロプロパノイルクロリド (1.27 g、9.99 mmol) を 0℃ で加えた後、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、粗生成物ベンジル 4-(2-クロロプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.10 g、粗製物、LMCS に基づいて純度 80.8%) を白色固体として得た。

10

【1 7 6 6】

RT 0.385 分 (方法 4) ; m/z 311.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.40–7.27 (m, 5H), 5.12 (s, 2H) 3.80–3.50 (m, 4H), 3.49–3.32 (m, 4H), 3.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

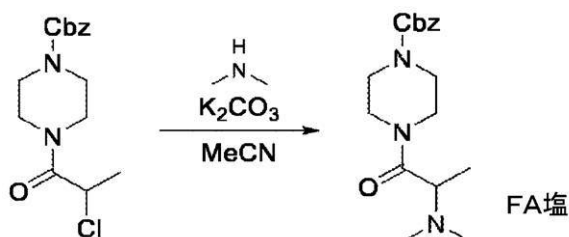
【1 7 6 7】

中間体 280.2 の調製

ベンジル 4-(ジメチルアラニル)ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート

【1 7 6 8】

【化 3 9 9】



30

【1 7 6 9】

MeCN (5 mL) 中のベンジル 4-(2-クロロプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.30 mmol、純度 80.8%) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (159 mg、1.95 mmol、HCl 塩) を加えた。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*2.5 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 0%~30%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物ベンジル 4-(ジメチルアラニル)ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート (70 mg、0.184 mmol、収率 14.1%、純度 96.0%、FA 塩) を無色油状物として得た。

40

【1 7 7 0】

RT 0.253 分 (方法 4) ; m/z 320.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.30 (br, 1H), 7.57–7.16 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.72–3.51 (m, 9H), 2.14 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【1 7 7 1】

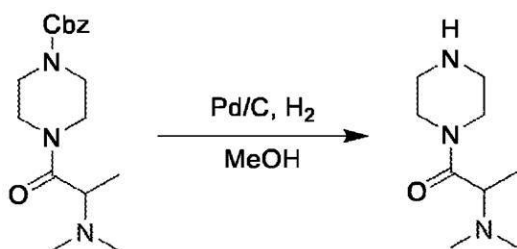
中間体 280.3 の調製

2-(ジメチルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

50

【1772】

【化400】



10

【1773】

MeOH (2 mL) 中の Pd/C (20 mg、純度 10%) の懸濁液に、ベンジル 4-(ジメチルアラニル) ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート (50 mg、0.131 mmol、純度 96.0%、FA 塩) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ (3×) でパージした後、混合物を H₂ 雰囲気下、25℃で4時間攪拌した。懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、ケーキを MeOH (3 mL、4×) で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、粗生成物 2-(ジメチルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル) プロパン-1-オン (34 mg、0.110 mmol、収率 83.80%) を無色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【1774】

RT 0.060 分 (方法 4) ; m/z 186.2 (M+H)⁺ (ESI⁺) 。

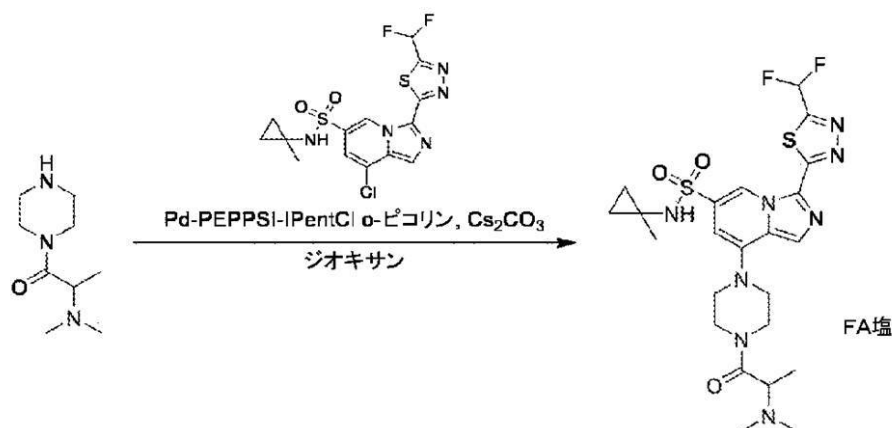
【1775】

実施例 280 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチルアラニル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1776】

【化401】



30

40

【1777】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol) の溶液に、2-(ジメチルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン (33 mg、0.179 mmol)、Cs₂CO₃ (70 mg、0.21 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (7.0 mg、0.00715 mmol) を加えた。混合物を脱気し、N₂ (3×) でパージした後、それを N₂ 雰囲気下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex C18 150*25 mm

50

* 10 μm ; 移動相 : A : 水中 0.225% ギ酸、B : MeCN ; B% : 14% ~ 44%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチルアラニル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (3.76 mg、0.00609 mmol、収率 8.53%、純度 99.63%、FA 塩) を黄色固体として得た。

【1778】

RT 0.337 分 (方法 4) ; m/z 569.3 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (br, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.98 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H)。

10

【1779】

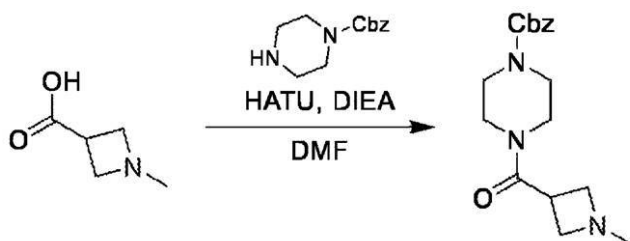
中間体 281.1 の調製

ベンジル 4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート

【1780】

20

【化 402】



【1781】

30

DMF (15 mL) 中の 1-メチルアゼチジン-3-カルボン酸 (300 mg、2.61 mmol) の溶液に、HATU (604 mg、1.59 mmol) 及び DIEA (0.33 mL、1.99 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌し、次いで、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (175 mg、0.794 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。得られた混合物を水 (30 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (30 mL ; 2 x) で抽出し、ブライン (30 mL ; 3 x) で洗浄した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム : Unisil 3-100 C18 Ultra 150*25 mm*10 μm ; 移動相 : A : 水中 0.225% ギ酸、B : MeCN ; B% : 0% ~ 28%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 ベンジル 4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート (50 mg、0.120 mmol、収率 15.07%、FA 塩) を褐色固体として得た。

40

【1782】

RT 0.249 分 (方法 4) ; m/z 318.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) , ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 7.46-7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.43-4.01 (m, 2H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

【1783】

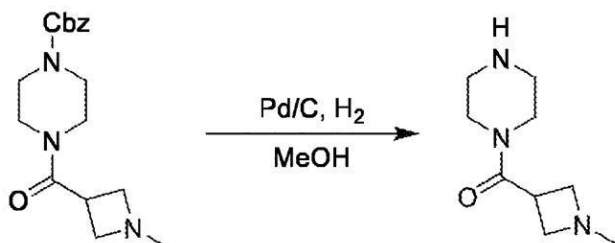
中間体 281.2 の調製

50

(1-メチルアゼチジン-3-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン

【1784】

【化403】



10

【1785】

MeOH (2 mL) 中の Pd/C (17 mg、純度 10%) の懸濁液に、ベンジル 4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレートホルメート (50 mg、0.137 mmol、FA 塩) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ (3×) でパージした後、混合物を H₂ 雰囲気下、25℃で4時間攪拌した。懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、ケーキを MeOH (3 mL、4×) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮して、粗生成物 (1-メチルアゼチジン-3-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン (38 mg、0.124 mmol、収率 90.78%) を無色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【1786】

RT 0.060 分 (方法 4) ; m/z 184.2 (M+H)⁺ (ESI⁺)

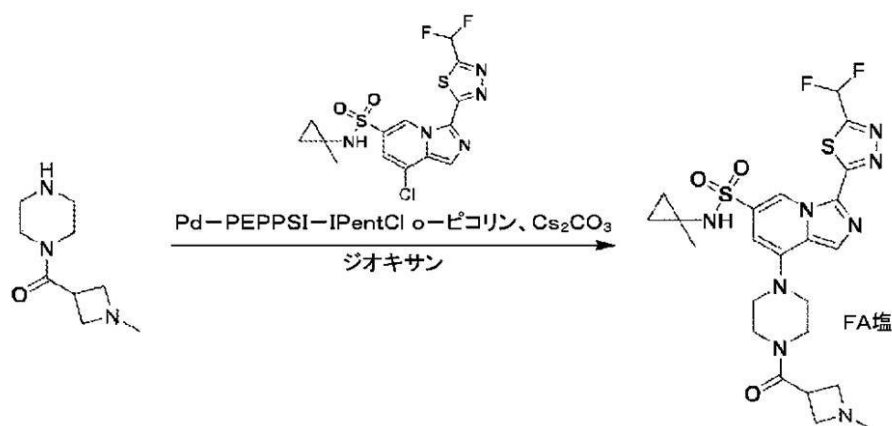
【1787】

実施例 281 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1788】

【化404】



30

40

【1789】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30.0 mg、0.0715 mmol) の溶液に、(1-メチルアゼチジン-3-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン (33.0 mg、0.179 mmol)、Cs₂CO₃ (70 mg、0.21 mmol) 及び Pd-PEPSSI-IPentCl o-ピコリン (7.0 mg、0.00715 mmol) を加えた。混合物を脱気し、N₂ (3×) でパージした後、混合物を N₂ 雰囲気下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して

50

残留物を得、これを分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*25mm*10μm；移動相：A：水中0.225% ギ酸、B：MeCN；B%：13%～43%、10分）により精製し、直接凍結乾燥させて、生成物3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-8-（4-（1-メチルアゼチジン-3-カルボニル）ピペラジン-1-イル）-N-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート（12.94mg、0.022mmol、収率28.61%、純度96.78%、FA塩）を黄色固体として得た。

【1790】

RT0.337分（方法4）；m/z567.2（M+H）⁺（ESI⁺），¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）：9.60（s, 1H），8.44（br, 1H），8.21（s, 1H），8.05（s, 1H），7.67（t, J=53.2Hz, 1H），6.68（s, 1H），3.75-3.71（m, 2H），3.55-3.54（m, 3H），3.55-3.54（m, 2H），3.52-3.31（m, 2H），3.30-3.25（m, 4H），2.29（s, 3H），1.15（s, 3H），0.75-0.68（m, 2H），0.47-0.41（m, 2H）。

10

【1791】

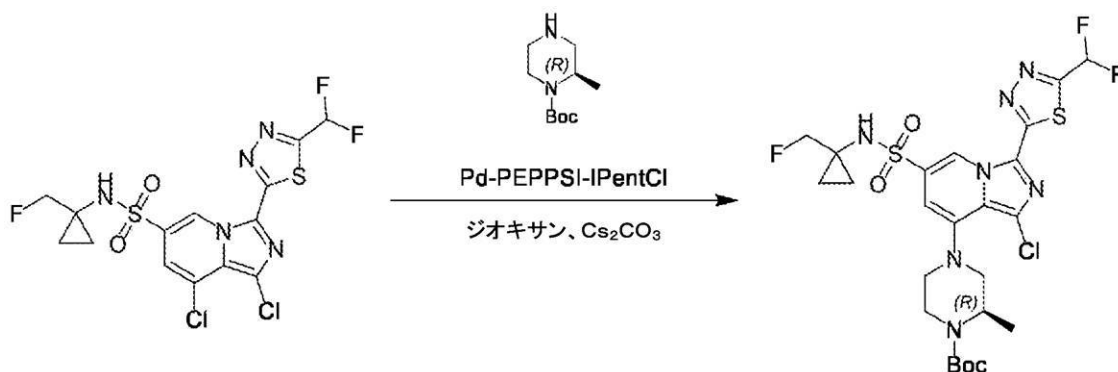
実施例282aの調製

tert-ブチル（R）-4-（1-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

20

【1792】

【化405】



30

【1793】

ジオキサン（1mL）中の1,8-ジクロロ-3-〔5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル〕-N-〔1-（フルオロメチル）シクロプロピル〕イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド（50.0mg、0.106mmol）の溶液に、tert-ブチル rac-（2R）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（42.0mg、0.212mmol）を加え、続いてCs₂CO₃（103mg、0.318mmol）及びPd-PEPPSI-IPentCl（10.0mg、0.0106mmol）を加えた。混合物を脱気し、N₂（3x）でパージした後、それを100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を20℃に冷却し、EtOAc（10mL）で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して残留物を得、これを分取TLCによって精製して、生成物tert-ブチル（R）-4-（1-クロロ-3-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-6-（N-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（10.0mg、0.0138mmol、収率13.05%、純度87.91%）を黄色固体として得た。

40

50

【1794】

RT 0.855分 (方法2) ; m/z 636.0 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 9.90 (s, 1H), 7.08 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.45–4.57 (m, 1H), 4.28 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 4.02–3.94 (m, 1H), 3.65–3.53 (m, 2H), 3.19–3.07 (m, 2H), 2.70–2.58 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.39 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.19–1.14 (m, 2H), 0.91–0.87 (m, 2H)。

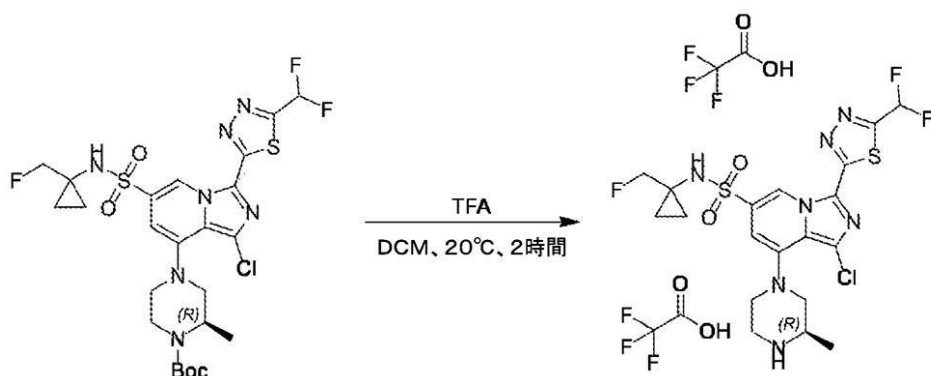
【1795】

実施例282の調製

(R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

【1796】

【化406】



【1797】

DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (R)-4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10.0 mg、0.0157 mmol) の溶液に、TFA (0.20 mL、2.63 mmol) を加え、混合物を 22°C で 1 時間攪拌した。混合物を 32°C で真空中で濃縮した。残留物を MeCN (2 mL) に溶解し、濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: A: 水中 0.075% TFA、B: MeCN; B%: 20% ~ 50%、8 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 (R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート) (4.3 mg、0.0056 mmol、収率 35.69%、純度 99.46%、2 TFA 塩) を黄色固体として得た。

【1798】

RT 0.370分 (方法1) ; m/z 536.2 ($M+H$)⁺ (ESI⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.62 (s, 1H), 9.21–9.02 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79–8.65 (m, 1H), 7.69 (t, $J=52.8$ Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 1H), 4.23 (t, $J=48.4$, 2H), 3.57–3.51 (m, 5H), 3.07–2.98 (m, 1H), 2.89–2.81 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.90–0.85 (m, 2H), 0.82–0.76 (m, 2H)。

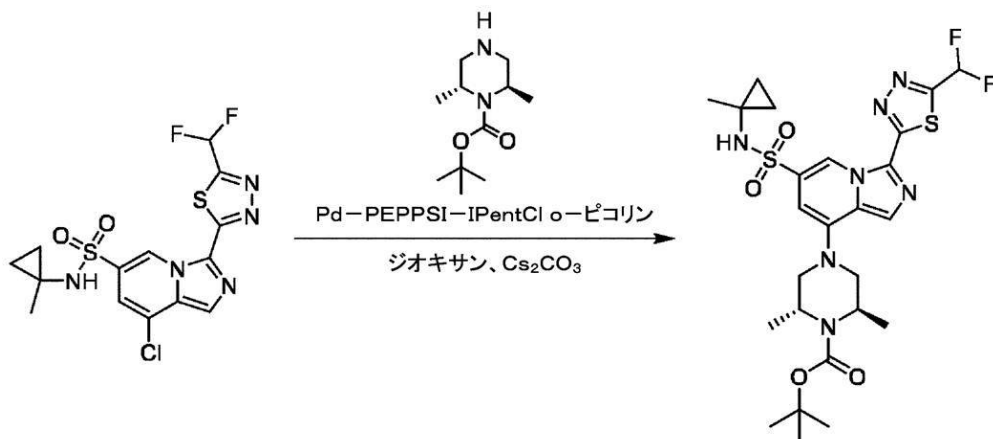
【1799】

実施例283.1の調製

tert-ブチル(2R, 6R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1800】

【化407】



10

20

【1801】

ジオキサン(1 mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50.0 mg、0.119 mmol)及びtert-ブチル(2R, 6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(51.0 mg、0.238 mmol)の混合物に、Cs₂CO₃(116 mg、0.357 mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl o-picolin(12.0 mg、0.0119 mmol)を加えた。混合物を脱気し、N₂(3×)でパージした後、それをN₂雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取TLC(石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により精製して、生成物tert-ブチル(2R, 6R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(15.0 mg、0.0246 mmol、収率20.65%)を黄色固体として得た。

30

【1802】

RT0.498分(方法4); m/z 598.1 (M+H)⁺ (ESI⁺);

【1803】

実施例283の調製

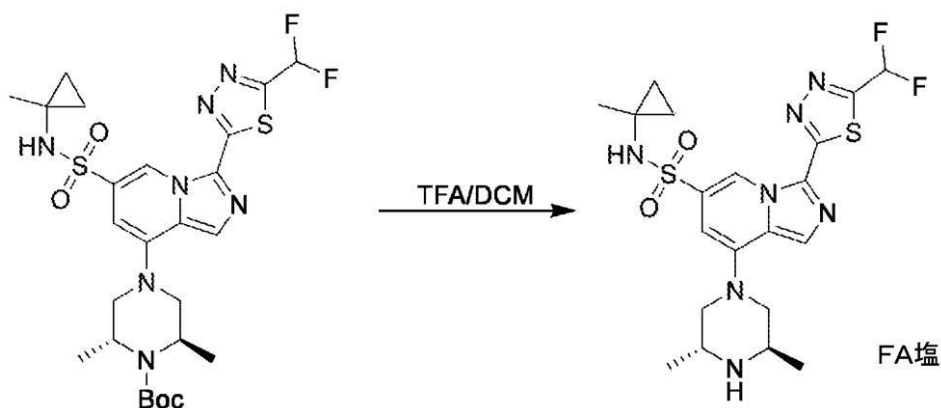
3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3R, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1804】

40

50

【化 408】



10

【1805】

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 6R) - 4 - (3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - (N - (1 - メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (15.0 mg、0.0246 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を 20°C で加え、混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 13% ~ 43%、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、生成物 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 8 - ((3R, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミドホルメート (1.6 mg、0.0028 mmol、収率 11.52%、FA 塩) を黄色固体として得た。

20

【1806】

RT 0.333 分 (方法 4); m/z 498.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.49 (brs, 1H), 3.60 - 3.72 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.38 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。

30

【1807】

中間体 284.1 の調製

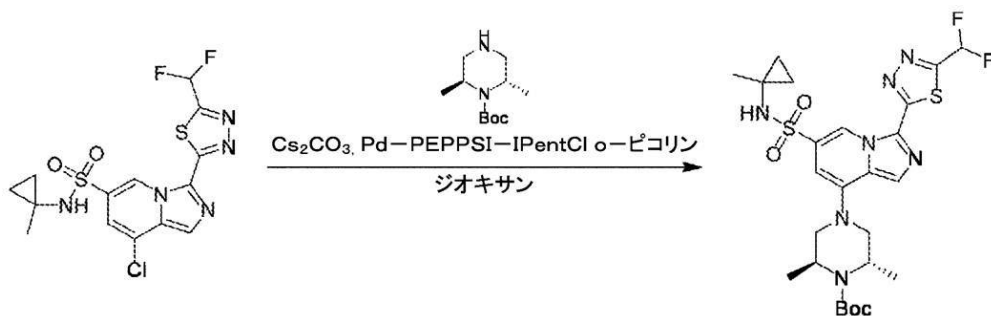
tert-ブチル (2S, 6S) - 4 - (3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - (N - (1 - メチルシクロプロピル) スルファモイル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

【1808】

50

【化 4 0 9】



10

【1 8 0 9】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol) の混合物に、tert-ブチル (2S, 6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (15 mg、0.0715 mmol)、 Cs_2CO_3 (70 mg、0.214 mmol) 及び $\text{Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin}$ (7.0 mg、0.00715 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 (3×) で脱気し、次いで 98℃で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：2) によって精製して、生成物 tert-ブチル (2S, 6S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (16 mg、0.0238 mmol、収率 33.34%) を黄色固体として得た。

20

【1 8 1 0】

RT 0.573 分 (方法 4) ; m/z 598.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 9.74 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.08 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.20-4.37 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.67-3.48 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H)

30

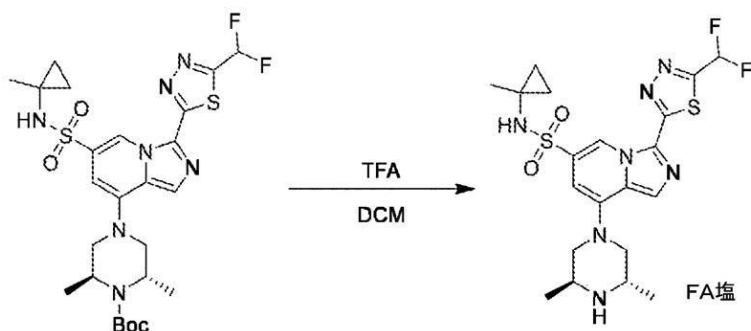
【1 8 1 1】

実施例 284 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((3S, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1 8 1 2】

【化 4 1 0】



40

【1 8 1 3】

50

DCM (0.5 mL) 及び TFA (0.1 mL) 中の tert-ブチル (2S, 6S) -4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (16 mg、0.0322 mmol) の溶液を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 14% ~ 44%、10 分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((3S, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート (4.0 mg、0.00725 mmol、収率 22.56%、FA 塩) を黄色固体として得た。

10

【1814】

RT 0.362 分 (方法 4); m/z 498.2 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.77-0.67 (m, 2H), 0.45-0.47 (m, 2H)。

20

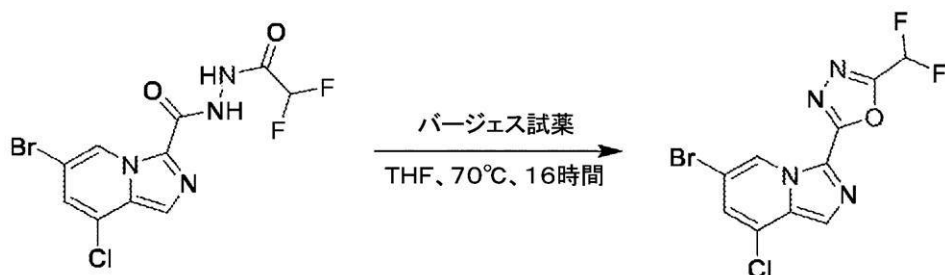
【1815】

中間体 285.1 の調製

2-(6-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール

【1816】

【化 411】



30

【1817】

THF (3 mL) 中の 6-ブromo-8-クロロ-N'-(2,2-ジフルオロアセチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド (2000 mg、5.44 mmol) の溶液に、バージェス試薬 (3890 mg、16.3 mmol) を加え、反応混合物を 65℃ で 16 時間攪拌した。混合物を 20℃ に冷却し、濃縮して残留物を得、これを MeOH (5 mL) で 30 分間粉碎した。濾過後、ケーキを回収し、乾燥させて、生成物 2-(6-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (750 mg、2.10 mmol、収率 38.53%) を黄色固体として得た。

40

【1818】

RT 0.449 分 (方法 4); m/z 350.9 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10-6.85 (t, J=51.6 Hz, 1H)。

【1819】

中間体 285.2 の調製

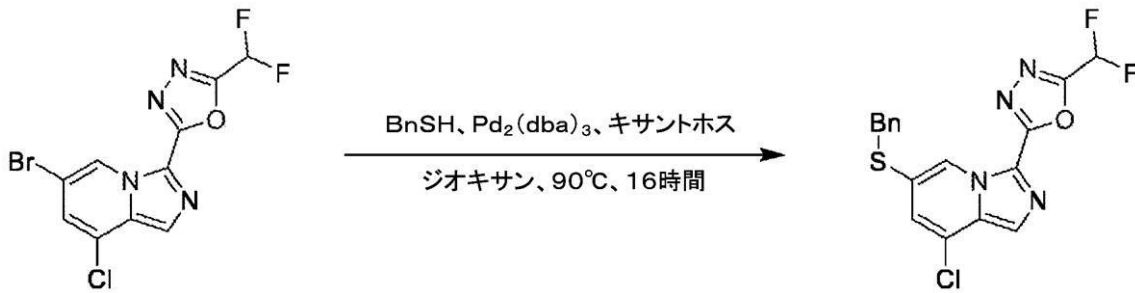
2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)

50

)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール

【1820】

【化412】



10

【1821】

1,4-ジオキサン(15 mL)中の2-(6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(1500 mg、4.22 mmol)の溶液に、フェニルメタンチオール(0.49 mL、4.22 mmol)、Pd₂(dba)₃(386 mg、0.422 mmol)、キサントホス(244 mg、0.422 mmol)及びDIEA(2.2 mL、12.6 mmol)を25℃で加えた後、反応混合物をN₂雰囲気下、100℃で1時間撹拌した。冷却後、反応混合物をDCM(20 mL)で希釈し、シリカゲルのパッドを通して濾過した。濾液を回収し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取HPLC(Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: 水中0.225%ギ酸; B: 61%~91%、10分)により精製して、生成物2-(6-(ベンジルチオ)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(710 mg、1.81 mmol、収率42.88%)を白色固体として得た。

20

【1822】

RT 0.483分(方法4); m/z 393.1 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, J=51.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H)。

30

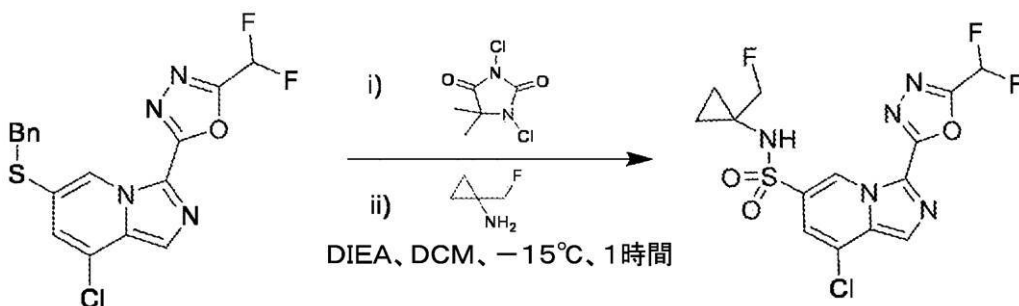
【1823】

中間体285.3の調製

8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1824】

【化413】



40

【1825】

AcOH(3.0 mL、1.02 mmol)及びH₂O(1.5 mL、0.509 mmol)

50

o l) 中の 2-(6-ベンジルスルファニル-8-クロロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(200 mg、0.509 mmol) の溶液に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(2.5 当量、251 mg、1.27 mmol) を 0℃ で加えた後、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を 0℃ で H₂O (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【1826】

DCM (20 mL) 中の 1-(フルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩(102 mg、0.81 mmol) の溶液に、DIEA (0.19 mL、1.08 mmol) を -15℃ で滴下添加した。次いで、DCM (5 mL) 中の 8-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド(200 mg、0.542 mmol) の溶液を -15℃ で滴下添加し、反応混合物を -15℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、H₂O (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 TLC (石油エーテル：EtOAc = 2：1) により精製して、生成物 8-クロロ-3-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50 mg、0.106 mmol、収率 19.48%) を白色固体として得た。

【1827】

RT 0.376 分(方法 1)；m/z 422.1 (M+H)⁺ (ESI⁺)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)：9.89 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (t, J = 51.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.31 (d, J = 48.4 Hz, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H)。

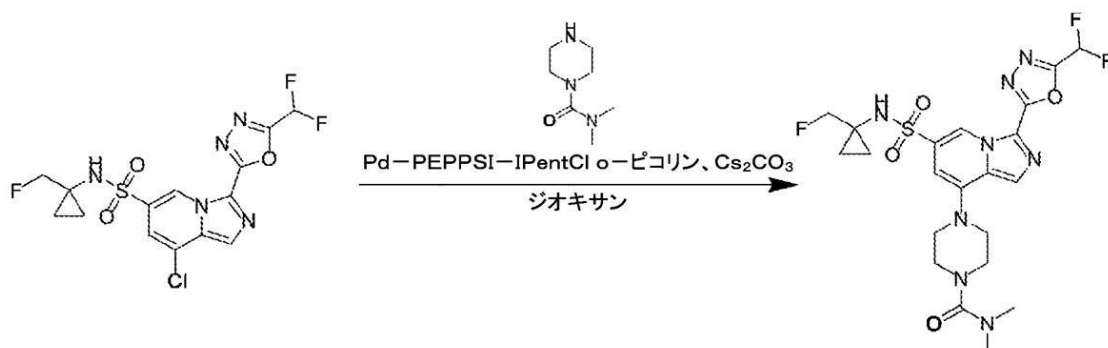
【1828】

実施例 285 の調製

4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1829】

【化 414】



【1830】

ジオキサン (1 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(20 mg、0.047 mmol) の溶液に、N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(15 mg、0.0948 mmol)、続いて Cs₂CO₃ (46 mg、0.142 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolin (4.6 mg、0.0047 mmol) をグローブボ

ックス、25℃で加えた。グローブボックスの外側で、反応混合物を100℃に加熱し、1.33時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、EtOAc(15mL)で希釈し、濾過し、濾過ケーキをEtOAc(3mL、3×)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝0：1)によって精製して、生成物4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(1.2mg、0.00208mmol、収率4.38%)を黄色固体として得た。

【1831】

RT0.597分(方法4)；m/z543.0(M+H)⁺(ESI⁺)；¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)：9.65(s, 1H), 7.81(s, 1H), 6.98(t, J=51.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.51(s, 1H), 4.27(d, J=48.4Hz, 2H), 3.54-3.51(m, 4H), 3.39-3.36(m, 4H), 2.92(s, 6H), 1.27-1.25(m, 2H), 0.89-0.87(m, 2H)。

10

【1832】

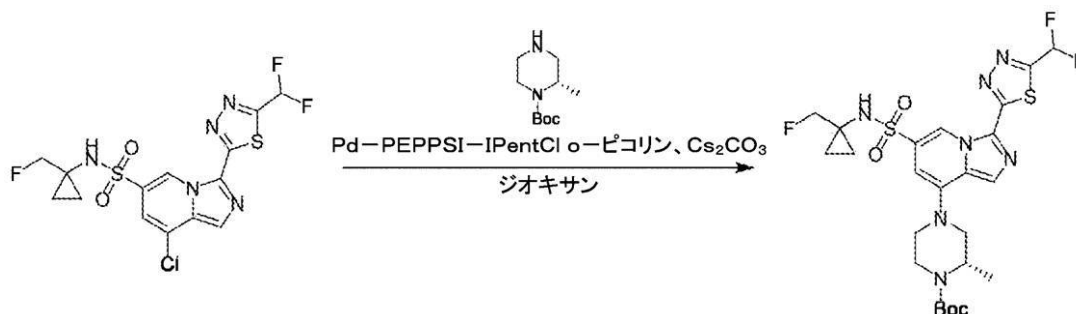
中間体286.1の調製

tert-ブチル(S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

20

【1833】

【化415】



30

【1834】

ジオキサン(1mL)中の8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド(50mg、0.114mmol)の溶液に、tert-ブチル(S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(46mg、0.228mmol)、続いてCs₂CO₃(112mg、0.343mmol)及びPd-PEPPSI-IPentCl o-ピコリン(11mg、0.011mmol)を22℃で加えた。混合物を脱気し、N₂(3x)でパージした後、それを100℃に加熱し、1時間攪拌した。得られた混合物を22℃に冷却し、EtOAc(10mL)で希釈し、濾過し、濾過ケーキをEtOAc(3mL、3×)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝2：1)により精製して、生成物tert-ブチル(S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(42mg、0.0619mmol、収率54.18%、純度88.63%)を黄色固体として得た。

40

【1835】

RT0.800分(方法2)；m/z602.0(M+H)⁺(ESI⁺)；

50

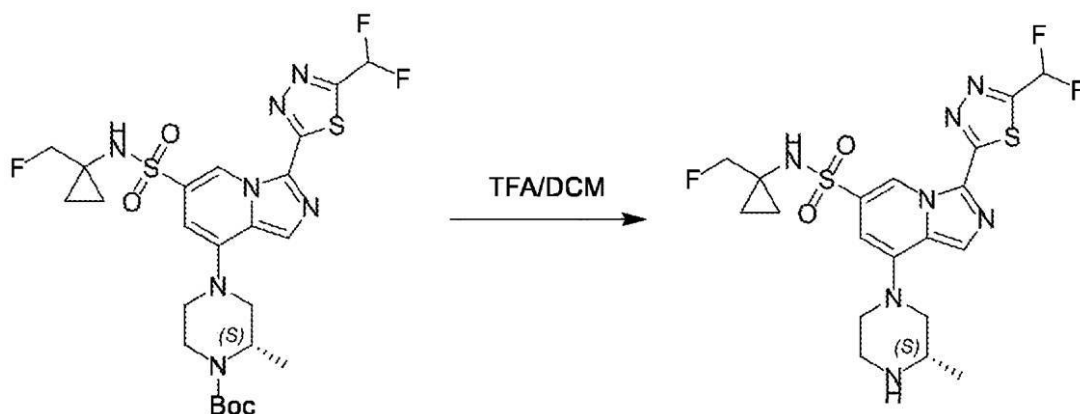
【1836】

実施例286の調製

(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1837】

【化416】



10

【1838】

DCM (2 mL) 中のtert-ブチル(S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (42 mg、0.070 mmol) の溶液に、TFA (0.4 mL) を22℃で加えた。反応混合物を22℃で0.5時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; 移動相: A: 水中10 mmol NH₃・H₂O、B: MeCN; B%: 25%~55%、10分) によって精製し、直接凍結乾燥させて、生成物(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (9.5 mg、0.0188 mmol、収率26.97%、純度99.7%) を黄色固体として得た。

20

30

【1839】

RT 0.345分 (方法4); m/z 502.2 (M+H)⁺ + (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.55 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (t, J=53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22 (d, J=48.4 Hz, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)。

40

【1840】

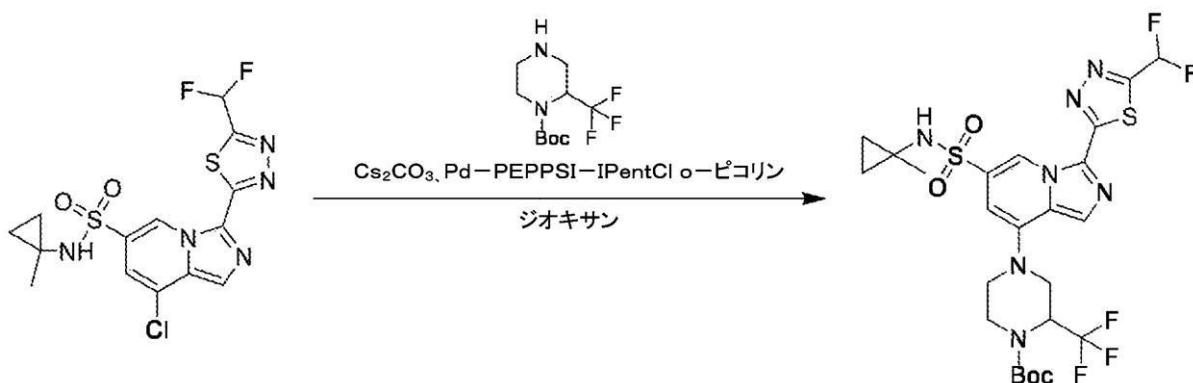
中間体287.1の調製

tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1841】

50

【化 4 1 7】



10

【1 8 4 2】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (30 mg、0.0715 mmol)、tert-ブチル 2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (36 mg、0.143 mmol)、 Cs_2CO_3 (70 mg、0.214 mmol) 及び Pd-PEPPSI-IPentCl オープコリン (7.0 mg、0.00715 mmol) の混合物を、 N_2 (3×) で脱気し、100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) によって精製して、生成物 tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.0138 mmol、収率 19.30%) を黄色固体として得た。

20

【1 8 4 3】

RT 0.579 分 (方法 4) ; m/z 638.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ESI^+) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 9.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.10 (br, 1H), 4.87-4.56 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H)。

30

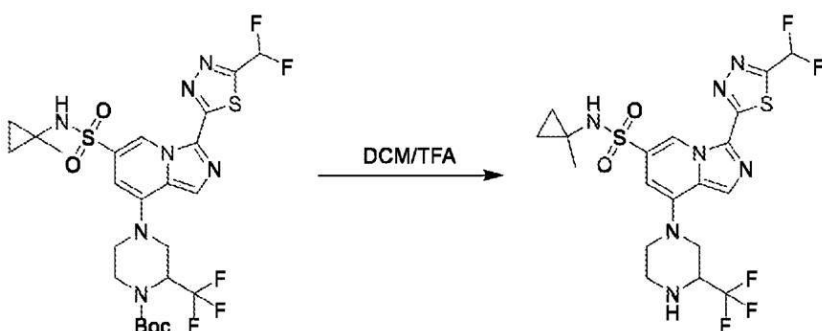
【1 8 4 4】

実施例 287 の調製

3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 4 5】

【化 4 1 8】



50

【1846】

DCM (0.2 mL) 及び TFA (0.04 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.016 mmol) の溶液を、25℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: A: 水中 0.225% ギ酸、B: MeCN; B%: 34%~64%、10分) により精製し、直接凍結乾燥して、生成物 3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド (0.60 mg、0.001 mmol、収率 6.6%) を黄色固体として得た。

10

【1847】

RT 0.411 分 (方法 4); m/z 538.3 (M+H)⁺ (ESI⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.09 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H)。

20

【1848】

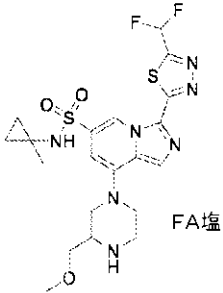
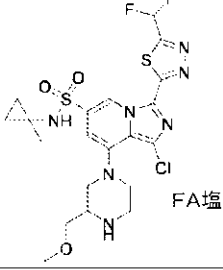
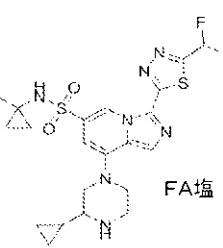
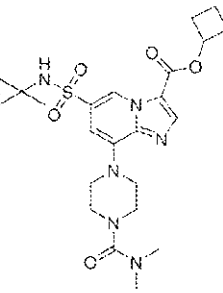
以下の表に列挙される化合物を、対応する一般的手順に従って、あるいは関連する化合物と同様の方法で述べられる場合、対応する中間体から出発して調製した。

【1849】

30

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
288	 FA塩	23.93% (2工程後の収率)	手順1、次いで 手順2	RT0.359分 (方法4); m/z 514.2 (M +H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(D ₂ O, 400MHz): 9.41(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.31(t, J=53.6 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 3.78(d, J=3.2Hz, 2H), 3.76-3.67(m, 1H), 3.76-3.75(m, 2H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.39-3.31(m, 1H), 3.31-3.14(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.81-0.71(m, 2H), 0.56-0.46(m, 2H)。
289	 FA塩	11.32% (2工程後の収率)	手順1、次いで 手順2	RT0.380分 (方法4); m/z 548.0 (M +H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(D ₂ O, 400MHz): 9.56(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.33(t, J=53.6Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.68-3.78(m, 2H), 3.68-3.62(m, 1H), 3.62-3.53(m, 2H), 3.52-3.46(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.26-2.97(m, 2H), 1.19(s, 3H), 0.73-0.81(m, 2H), 0.46-0.58(m, 2H)。
290	 FA塩	6.83% (2工程後の収率)	手順1、次いで 手順2	RT0.372分 (方法4); m/z 510.1 (M +H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.58(s, 1H), 8.45(br, 1H), 8.30(br, 1H), 7.94(s, 1H), 7.67(t, J=53.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 3.55-3.65(m, 2H), 3.01-3.07(m, 1H), 2.88-2.93(m, 1H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.72-2.76(m, 1H), 2.10-2.18(m, 1H), 1.15(s, 3H), 0.85-0.80(m, 1H), 0.74-0.70(m, 2H), 0.46-0.40(m, 4H), 0.35-0.34(m, 2H)。
291		21.25%	手順14	RT0.545分 (方法3); m/z 505.2 (M +H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): 9.54(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.92(s, 1H), 5.22-5.36(m, 1H), 5.01(s, 1H), 3.55-3.61(m, 4H), 3.45-3.54(m, 4H), 3.90(s, 6H), 2.42-2.57(m, 2H), 2.18-2.36(m, 2H), 1.85-1.96(m, 1H), 1.71-1.80(m, 1H), 1.32(s, 3H), 0.85-0.87(m, 2H), 0.54-0.56(m, 2H)。

10

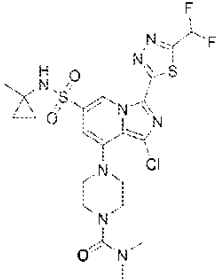
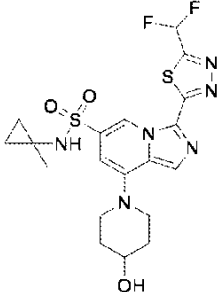
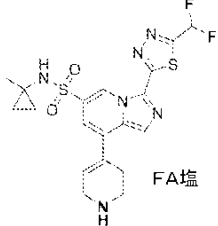
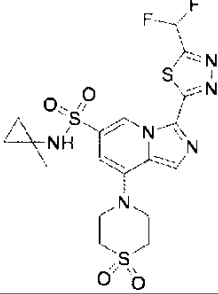
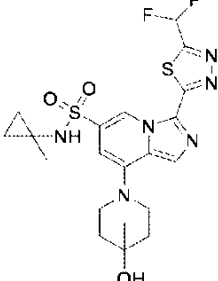
20

30

【1850】

40

50

Cpd 番号	構造	収率 (%)	手順	LC/MS	¹ H NMR
292		1.94	手順1	RT0.507分 (方法4); m/z575.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.89 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.48–3.61 (m, 4H), 3.26–3.18 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.39 (s, 3H), 0.97–0.87 (m, 2H), 0.64–0.58 (m, 2H)。
293		20.15	手順1	RT0.454分 (方法4); m/z485.1 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.10 (br, 1H), 4.09–3.95 (m, 1H), 3.72–3.54 (m, 2H), 3.23–3.07 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H), 1.91–1.79 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.98–0.90 (m, 2H), 0.63–0.56 (m, 2H)。
39 FA塩		26.90	手順2	RT0.347分 (方法4); m/z466.9 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.85 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.69 (t, J=53.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.21–4.08 (m, 1H), 3.66–3.55 (m, 3H), 3.17–3.07 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.78–0.69 (m, 2H), 0.51–0.44 (m, 2H)。
295		18.32	手順1	RT0.438分 (方法4); m/z519.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.08 (t, J=53.6Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.9–3.86 (m, 4H), 3.35–3.30 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 0.96–0.90 (m, 2H), 0.65–0.62 (m, 2H)。
296		27.72	手順1	RT0.472分 (方法4); m/z499.0 (M+H) ⁺ (ESI ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): 9.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.08 (J=53.6Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.10 (br, 1H), 3.54–3.47 (m, 2H), 3.40–3.30 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.96–0.92 (m, 2H), 0.61–0.57 (m, 2H)。

【 1 8 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 1－1】

表 1

実施例番号	構造	化合物名
1		8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
2		4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
3		(R)-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(2-メチルモルホリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
4		8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
5		4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【 1 8 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例番号	構造	化合物名
6		1, 8-ジクロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
7		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジャゾール-2-イル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
8		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
9		N-(2-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジャゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)(メチル)アミノ)エチル)-N-メチルイソブチルアミド
10		8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジャゾール-2-イル)インドリジン-6-スルホンアミド

10

20

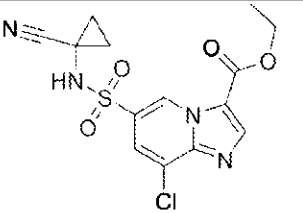
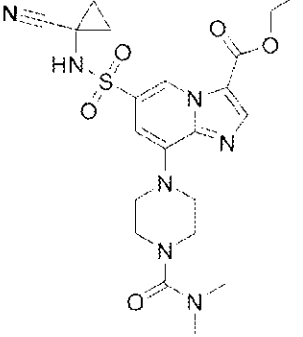
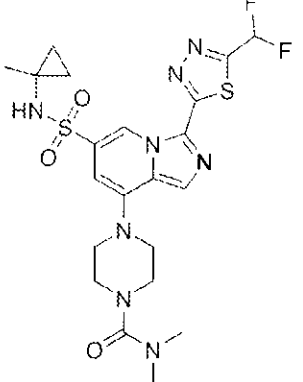
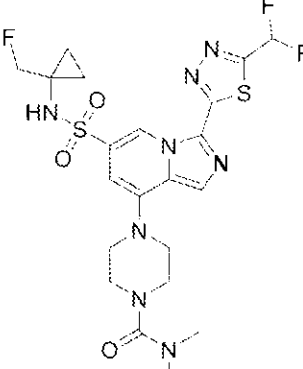
30

40

【 1 8 5 5 】

50

【表 1 - 3】

実施例番号	構造	化合物名
11		エチル8-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
12		エチル6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
13		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
14		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

【1 8 5 6】

40

50

【表 1 - 4】

実施例番号	構造	化合物名
15		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
16		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
17		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
18a及び18b		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド及び1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
18c		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1857】

10

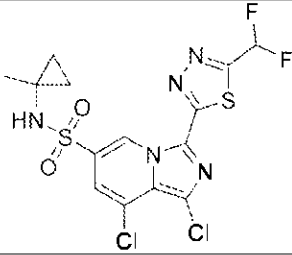
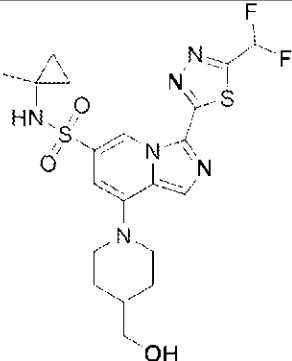
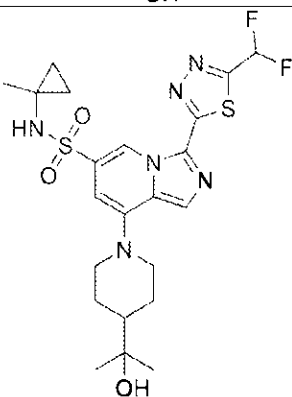
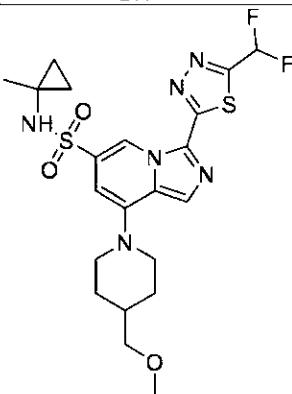
20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例番号	構造	化合物名
18d		1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
18		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
19		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
20		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1858】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例番号	構造	化合物名
21		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
22		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
23		クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
24		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1859】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例番号	構造	化合物名
25a		1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
25		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
26		tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート
27		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1860】

10

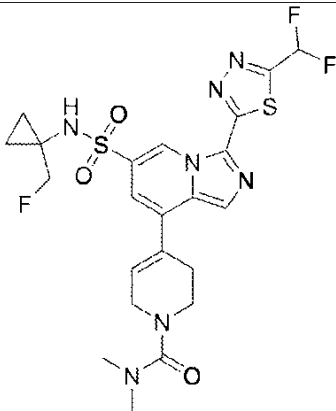
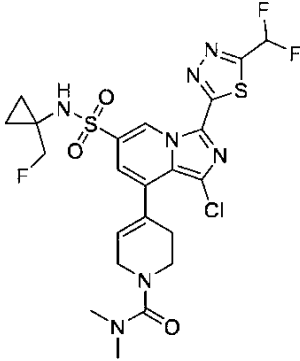
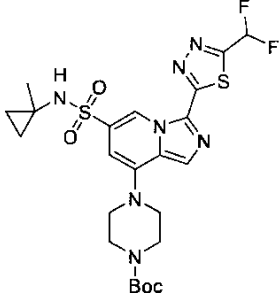
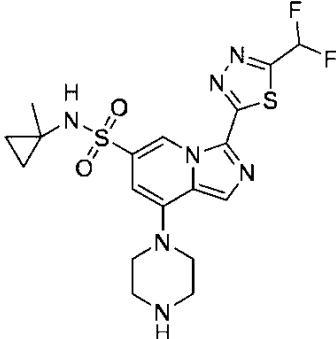
20

30

40

50

【表 1 - 8】

実施例番号	構造	化合物名
28		(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド
29		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド
30		tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
31		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1861】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

実施例番号	構造	化合物名
32		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
33		tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート
34		tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート
35		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【 1 8 6 2 】

【表 1 - 1 0】

実施例番号	構造	化合物名
36		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド
37		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
38		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
39		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1863】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

実施例番号	構造	化合物名
40		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド
41a		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
41		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
42		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
43		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【1864】

50

【表 1 - 1 2】

実施例番号	構造	化合物名
44		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
45		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-(4-(ジメチル(オキシ)-16-スルファニリデン)アミノ)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
46		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(6-(6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
47		33-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

実施例番号	構造	化合物名
48		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルチオ)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
49		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(S-メチルスルホンイミドイル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
50		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
51		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(メチルスルフィニル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 6 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

実施例番号	構造	化合物名
52		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(2-オキサー6-アザスピロ[3,4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
53	シス (両方のエナンチオマーが存在する)	N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-((cis)-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(3H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
54	トランス (両方のエナンチオマーが存在する)	N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-((trans)-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(3H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
55		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(8-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 6 7】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

実施例番号	構造	化合物名
56		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(6-オキサー2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
57		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアジアゾール-2-イル)-8-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
58		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアジアゾール-2-イル)-8-((cis)-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(3H)-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
59		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアジアゾール-2-イル)-8-((trans)-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(3H)-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【1 8 6 8】

50

【表 1 - 1 6】

実施例番号	構造	化合物名
60		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチルホスホリル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
61		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
62		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((1R,3s,5S)-3-(ヒドロキシメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
63		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((1R,3r,5S)-3-(ヒドロキシメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

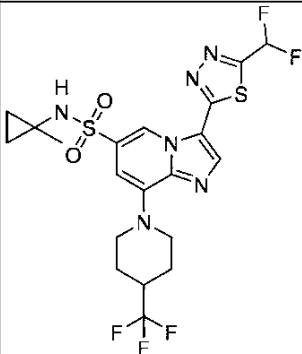
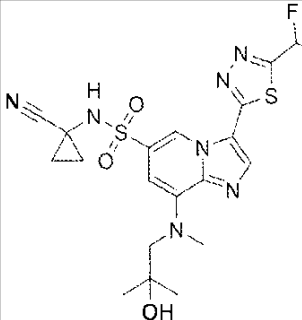
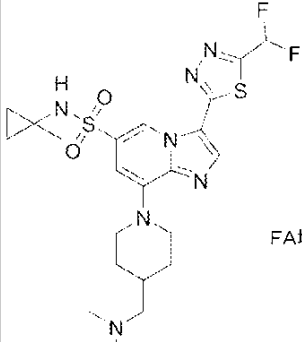
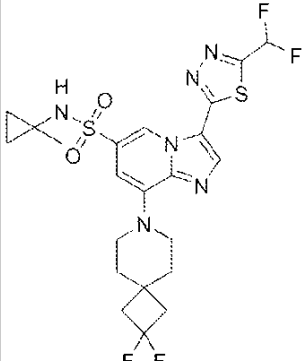
30

40

【1 8 6 9】

50

【表 1 - 1 7】

実施例番号	構造	化合物名
64		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
65		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
66		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
67		8-(2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3,5]ノナン-7-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 7 0】

10

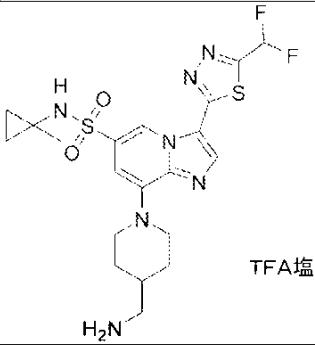
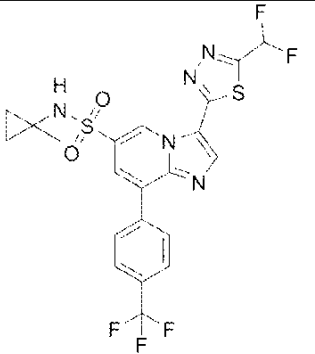
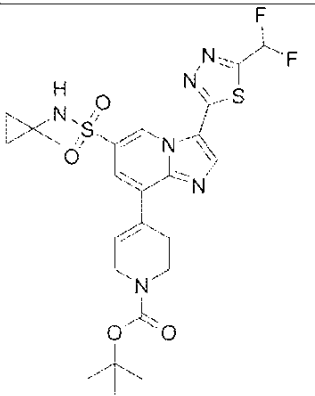
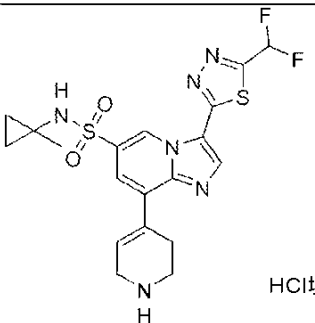
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

実施例番号	構造	化合物名
68	 TFA塩	8-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
69	 TFA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
70a	 TFA塩	tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート
70	 HCl塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド塩化水素

【1 8 7 1】

10

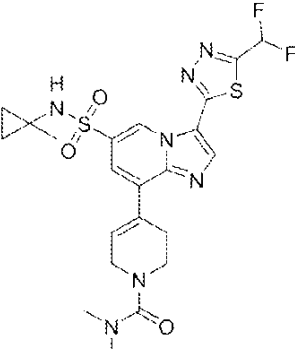
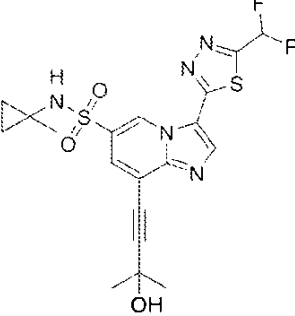
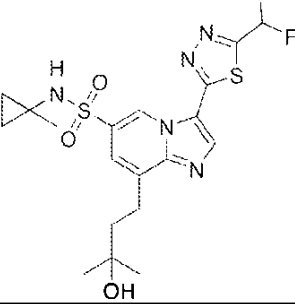
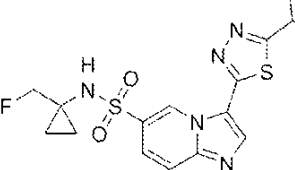
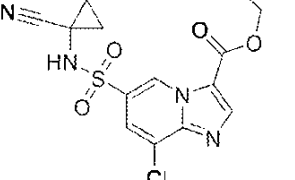
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

実施例番号	構造	化合物名
71		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド
72		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
73		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
74		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
75		エチル8-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1 8 7 2】

10

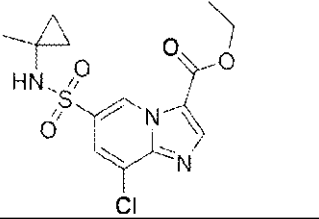
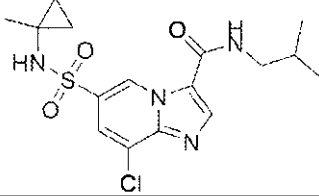
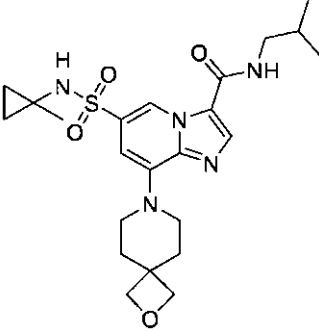
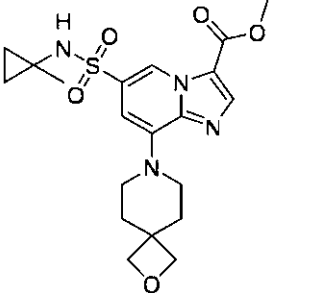
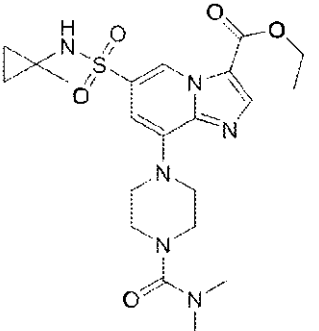
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

実施例番号	構造	化合物名
76		エチル8-クロロ-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート。
77		8-クロロ-N-イソブチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
78		N-イソブチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-(2-オキサーフーアザスピロ[3,5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
79		メチル6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-(2-オキサーフーアザスピロ[3,5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
80		エチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート

【1 8 7 3】

10

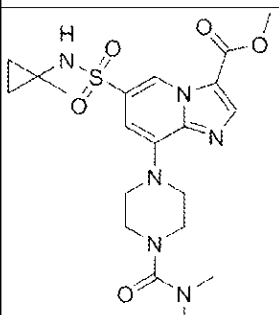
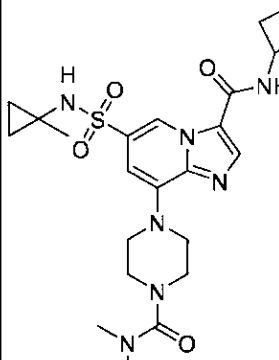
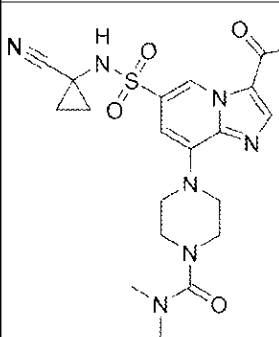
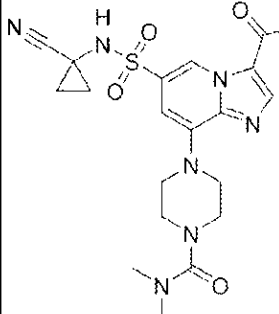
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

実施例番号	構造	化合物名
81		メチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
82		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
83		6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
84		4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(モルホリン-4-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【 1 8 7 4 】

10

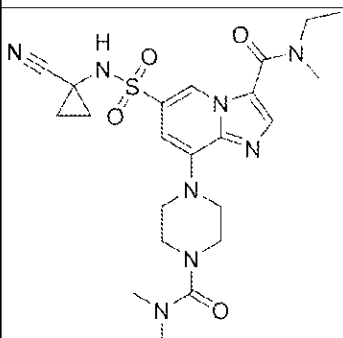
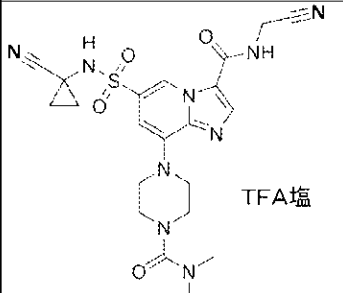
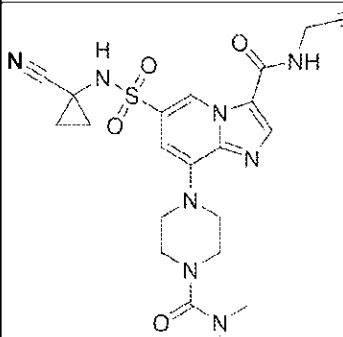
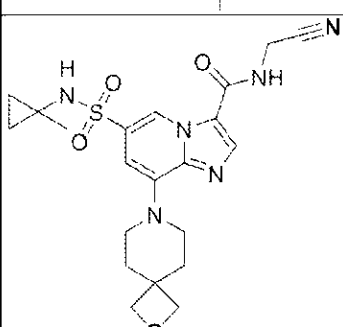
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

実施例番号	構造	化合物名
85		6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-エチル-N-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
86		6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-N-(シアノメチル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート
87		6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-(プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
88		N-(シアノメチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【1 8 7 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

実施例番号	構造	化合物名
89		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
90		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
91		N-シクロブチル-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
92		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-((1s, 3s)-3-フルオロシクロブチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【1 8 7 6】

50

【表 1 - 2 4】

実施例番号	構造	化合物名
93		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
94		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
95		エチル8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
96		N,N-ジメチル4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-メチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

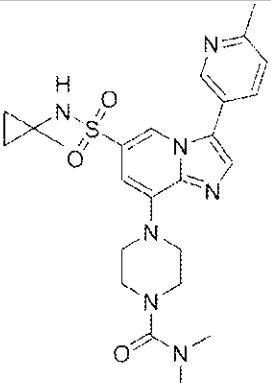
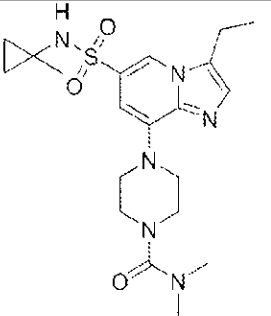
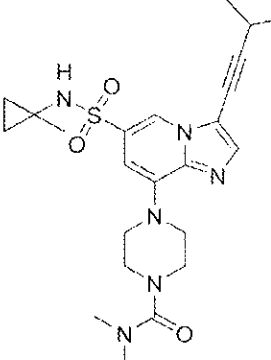
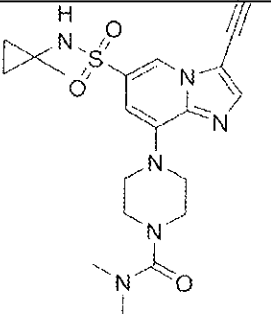
30

40

【1 8 7 7】

50

【表 1 - 2 5】

実施例番号	構造	化合物名
97		N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
98		4-(3-エチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
99		N, N-ジメチル-4-(3-(3-メチルブター-1-イン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
100		4-(3-エチニル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 8 7 8】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

実施例番号	構造	化合物名
101		N, N-ジメチル4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
102		N, N-ジメチル4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-プロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
103		N, N-ジメチル4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
105		N, N-ジメチル4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1 8 7 9】

10

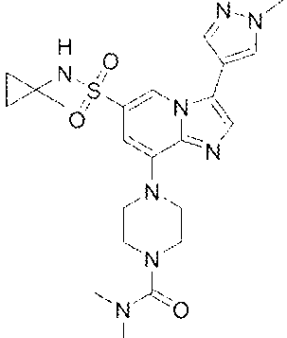
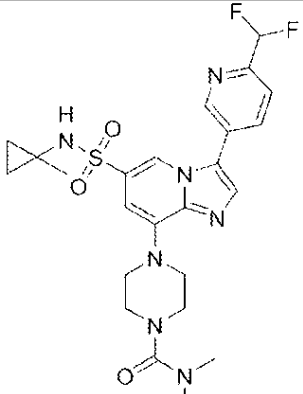
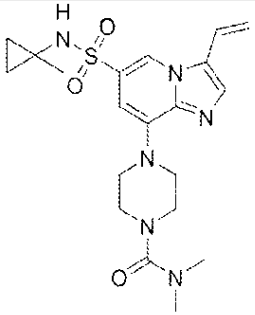
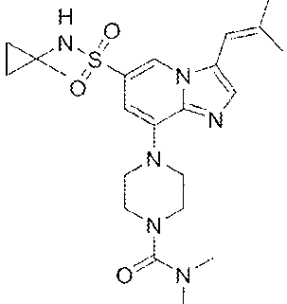
20

30

40

50

【表 1－27】

実施例番号	構造	化合物名
106		N, N-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
107		4-(3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
108		N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-ビニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
109		N, N-ジメチル-4-(6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-3-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【1880】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

実施例番号	構造	化合物名
110		4-(3-イソブチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
111		N,N-ジメチル-4-(3-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
113		4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
114		4-(1-クロロ-6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
115		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド

10

20

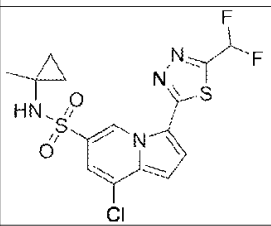
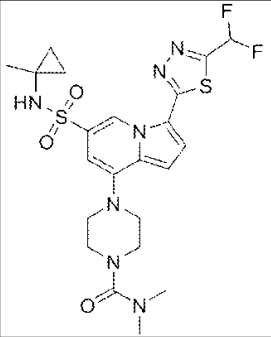
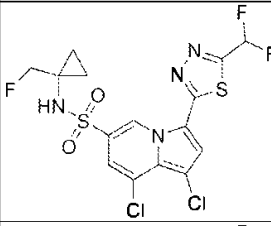
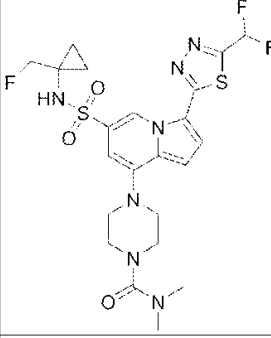
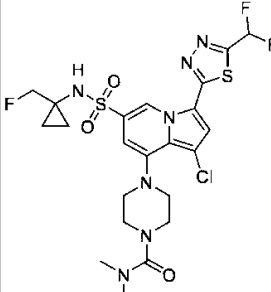
30

40

【1881】

50

【表 1 - 2 9】

実施例番号	構造	化合物名
116		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド
117		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
118		1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド
119		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
120		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)インドリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【1 8 8 2】

50

【表 1 - 3 0】

実施例番号	構造	化合物名
121		1-ブromo-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド
122		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ブタ-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミドホルメート
123		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミド
124		1-(アゼチジン-3-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミドホルメート
125		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド
126		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)インドリジン-6-スルホンアミド
127		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-イソブチルインドリジン-6-スルホンアミド

【1883】

10

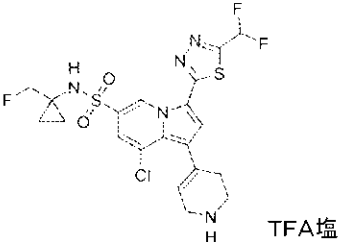
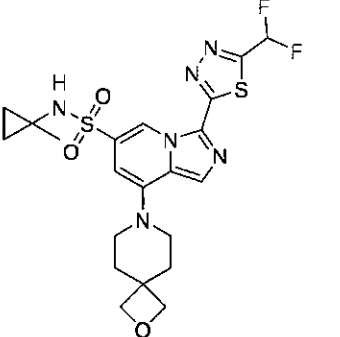
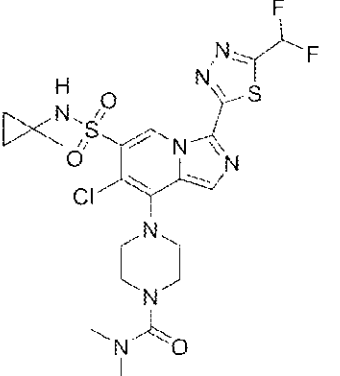
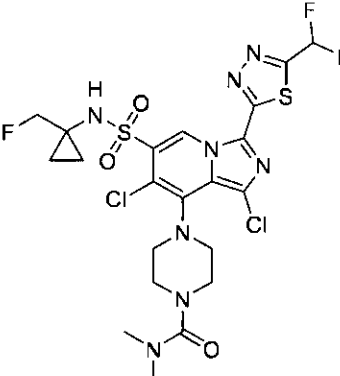
20

30

40

50

【表 1－3 1】

実施例番号	構造	化合物名
128	 TFA塩	8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)インドリジン-6-スルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
129		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
130		4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
131		4-(1,7-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1 8 8 4】

10

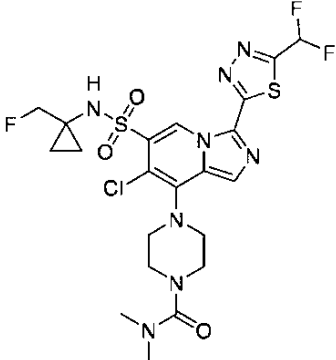
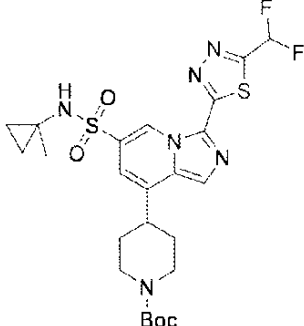
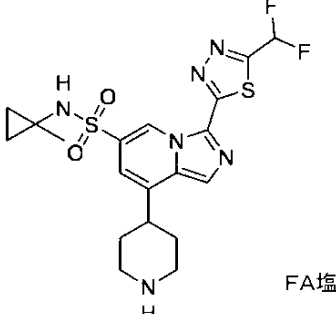
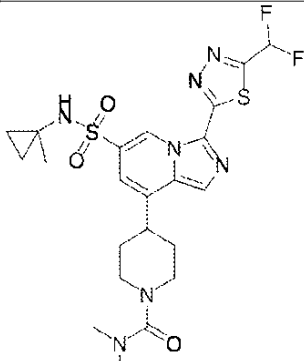
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

実施例番号	構造	化合物名
132		4-(7-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
133. a		tert-ブチル 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
133		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(メチルシクロプロピル)-8-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート FA塩
134		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【1885】

10

20

30

40

50

【表 1－3 3】

実施例番号	構造	化合物名
135		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
136		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
137		3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
138		3-(5-(ジフルオロメチル)-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロボキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 8 6】

10

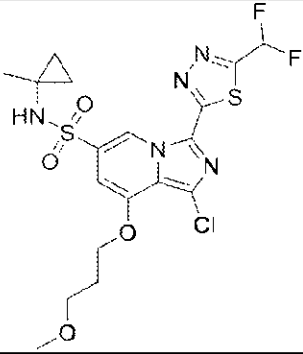
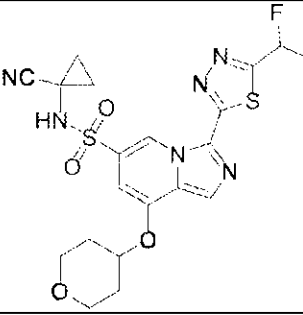
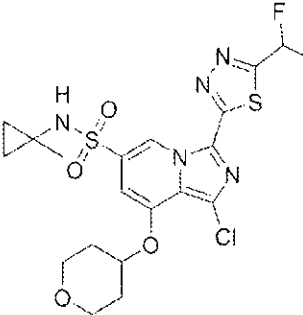
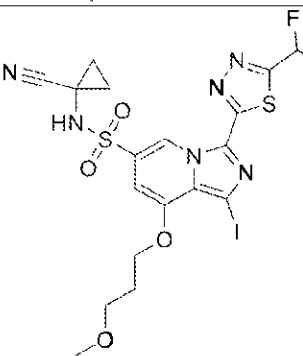
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

実施例番号	構造	化合物名
139		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
140		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
141		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
142		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-ヨード-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1 8 8 7】

10

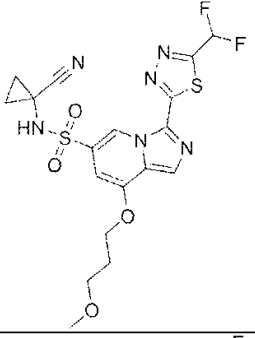
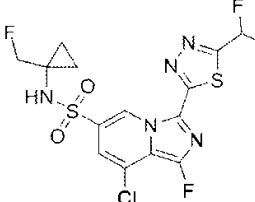
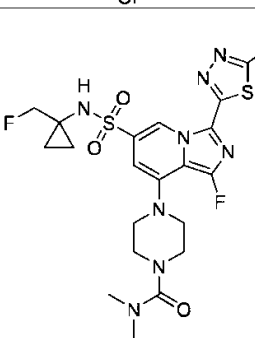
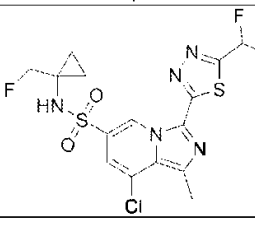
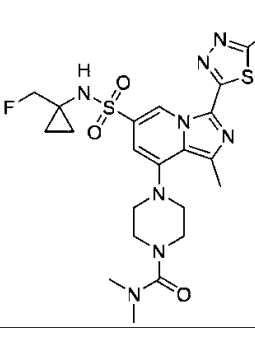
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

実施例番号	構造	化合物名
143		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
146a		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-1-フルオロ-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
146		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-1-フルオロ-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
147		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
148		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【1888】

50

【表 1 - 3 6】

実施例番号	構造	化合物名
149		8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
150		8-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
151		4-(6-(N-(1-シアノシクロプロピル)スルファモイル)-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
152		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
153		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1889】

10

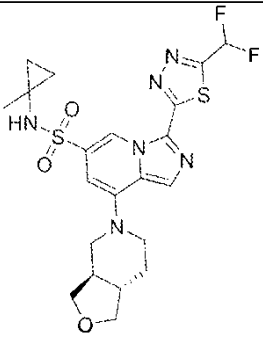
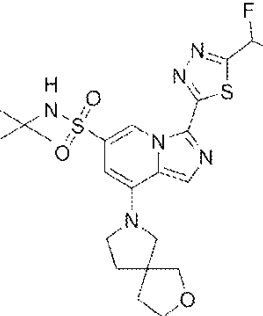
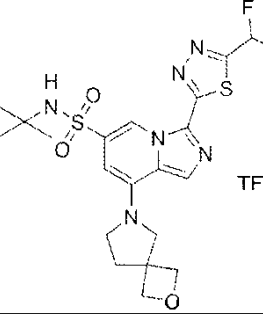
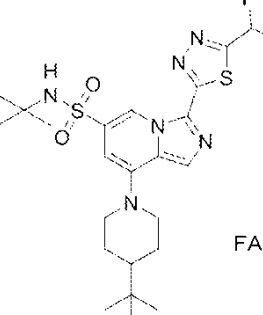
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

実施例番号	構造	化合物名
154	 トランス 2つのエナンチオマーが存在する	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((trans)-ヘキサヒドロフロ[3,4-o]ピリジン-5(3H)-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
155	 TFA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[4,4]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
156	 TFA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
157	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(2-ヒドロキシシクロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

10

20

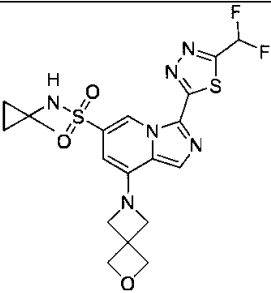
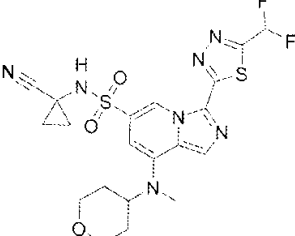
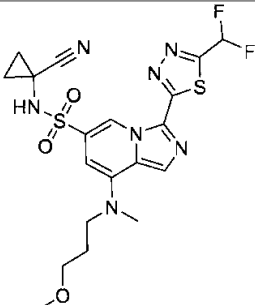
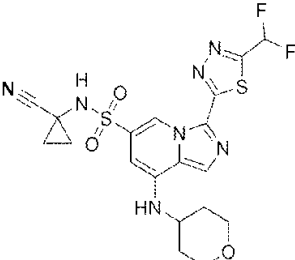
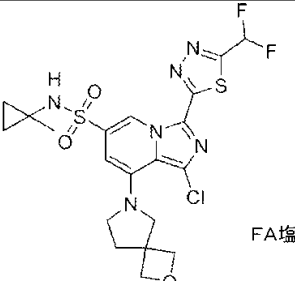
30

40

【1890】

50

【表 1 - 3 8】

実施例番号	構造	化合物名
158		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
159		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
160		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(3-メトキシプロピル)(メチル)アミノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
161		N-(1-シアノシクロプロピル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
162		8-(4-アセチルペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1 8 9 1】

10

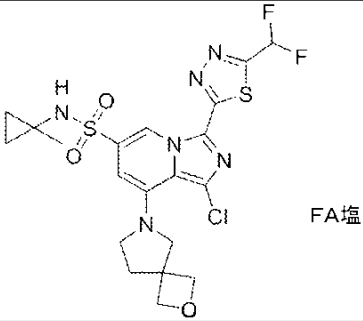
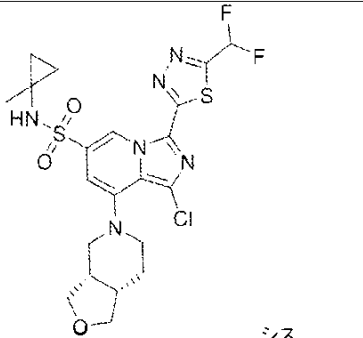
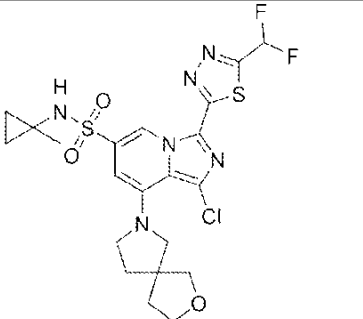
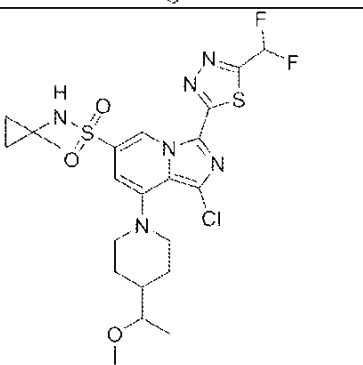
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

実施例番号	構造	化合物名
163	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
164	 シス 2つのエナンチオマーが存在する	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-((cis)-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(3H)-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
165	 シス	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
166	 シス	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1892】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

実施例番号	構造	化合物名
168		オキセタン-3-イル-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
169		4-(3-(2-クロロアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
170		4-(3-(2-シアノアセトアミド)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
171		4-(3-アセチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
172		4-(3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【1893】

50

【表 1 - 4 1】

実施例番号	構造	化合物名
173		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
174		4-(3-(メトキシメチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
175		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(N,S-ジメチルスルホンイミドイル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
176a		tert-ブチル6-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3,4]オクタン-2-カルボキシレート

【1894】

10

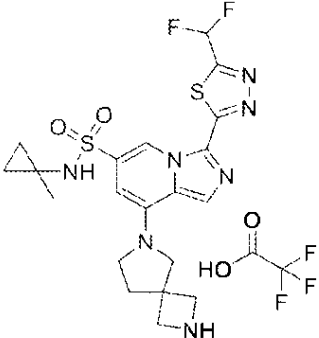
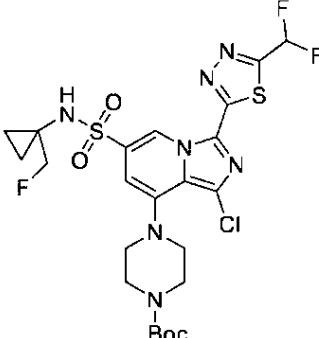
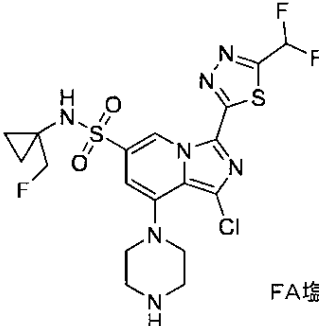
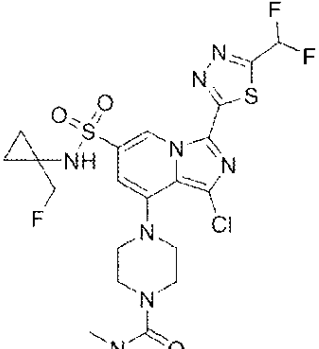
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

実施例番号	構造	化合物名
176		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
177a		tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
177b		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート FA塩
177		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1895】

10

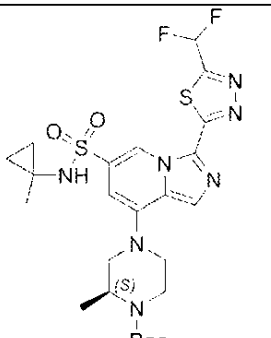
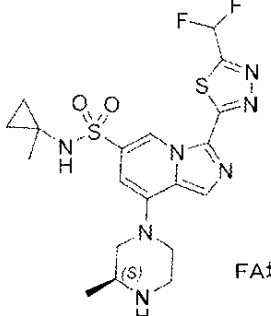
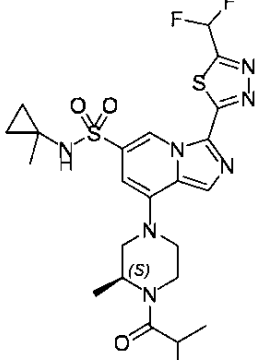
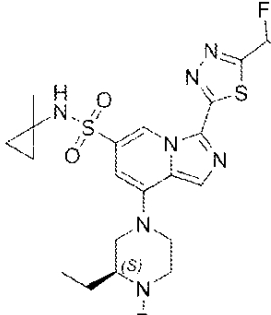
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

実施例番号	構造	化合物名
178a		(S)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
178		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
179		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
180a		(S)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1896】

10

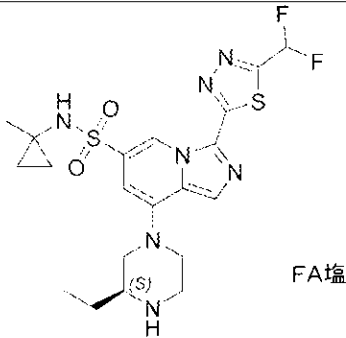
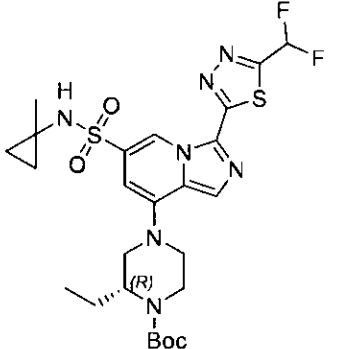
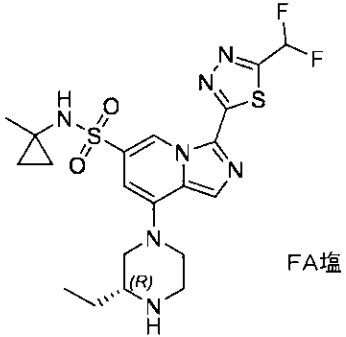
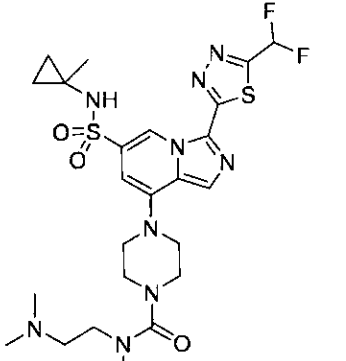
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

実施例番号	構造	化合物名
180		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(3-エチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
181a		(R)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート
181		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(3-エチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
182		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1897】

10

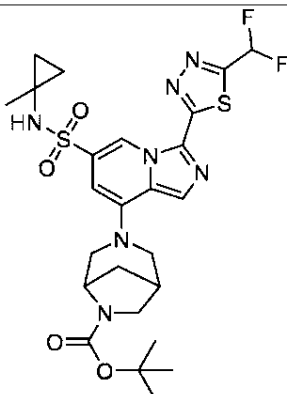
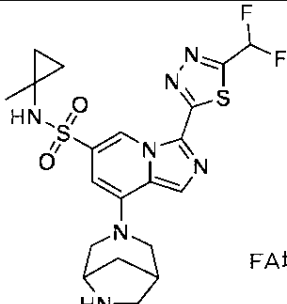
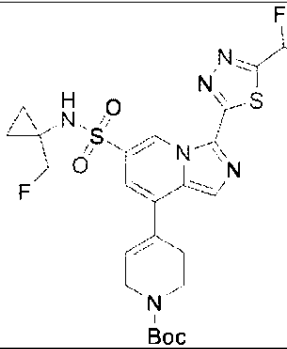
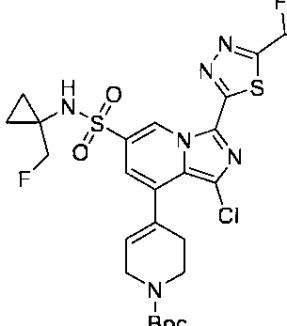
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

実施例番号	構造	化合物名
183a		tert-ブチル3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-6-カルボキシレート
183		8-(3,6-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
184a		tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート
184b		tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1898】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

実施例番号	構造	化合物名
184	FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
185	FA塩	1-クロロ-8-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
186a	Boc	tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
187	FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

10

20

30

40

【 1 8 9 9 】

【表 1 - 4 7】

実施例番号	構造	化合物名
188		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
189a		tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
189		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルムート
190a		tert-ブチル2-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート

10

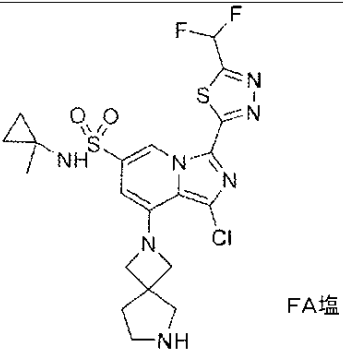
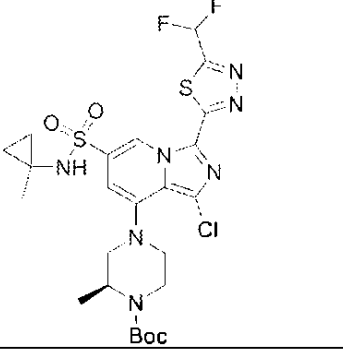
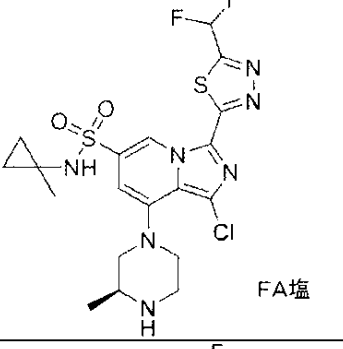
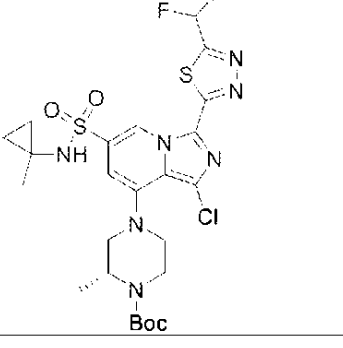
20

30

40

【 1 9 0 0 】

【表 1 - 4 8】

実施例番号	構造	化合物名
190		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
191a		(S)-tert-ブチル4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
191		(S)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
192a		

10

20

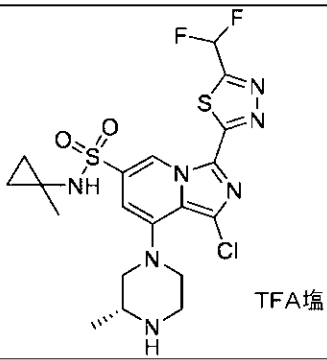
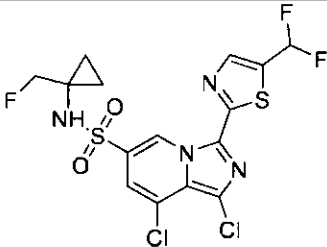
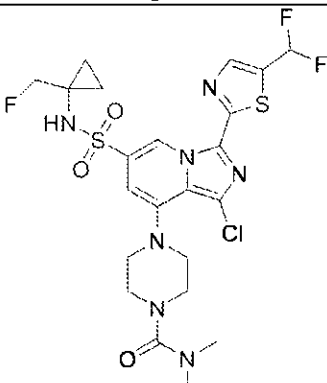
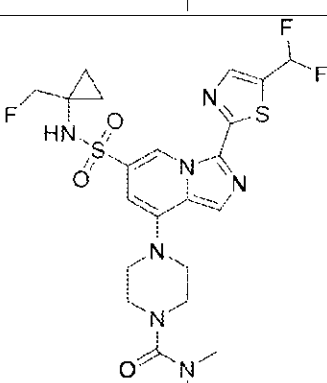
30

40

【1901】

50

【表 1 - 4 9】

実施例番号	構造	化合物名
192		(R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
193		1,8-ジクロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
194		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
195		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1902】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

実施例番号	構造	化合物名
196		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
197a		(R)-tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
197		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
198		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1903】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

実施例番号	構造	化合物名
199		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
200		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
201		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
202		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(メチルスルホニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1904】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

実施例番号	構造	化合物名
203		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
204		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(2,2-ジオキシド-2-チア-7-アザスピロ[3,5]ノナン-7-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
205		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(メチルスルホニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
206		8-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1905】

10

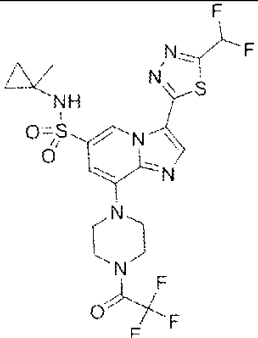
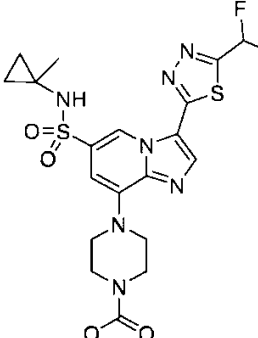
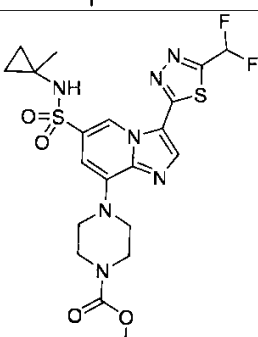
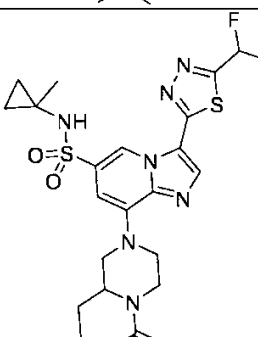
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

実施例番号	構造	化合物名
207		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
208		メチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
209		イソプロピル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
210		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(6-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1906】

10

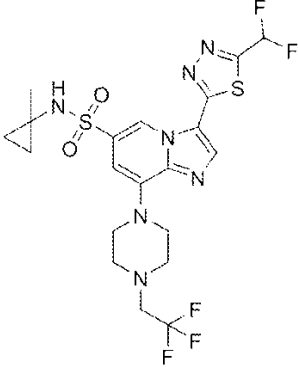
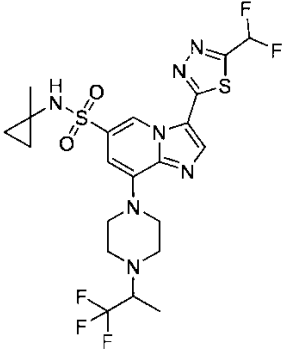
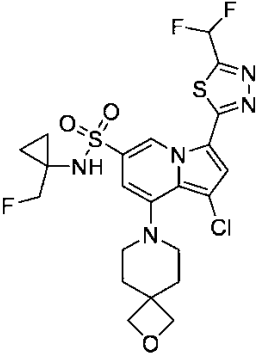
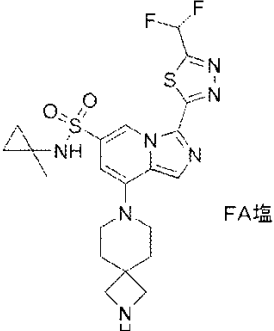
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

実施例番号	構造	化合物名
211		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
212		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
213		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)インドリジン-6-スルホンアミド
214		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1907】

10

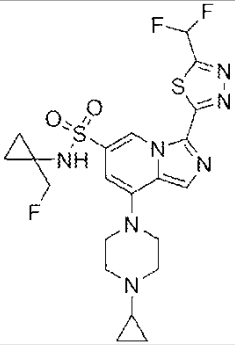
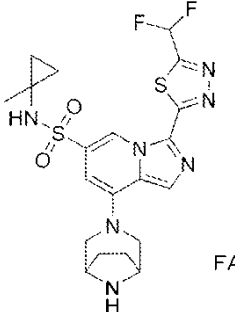
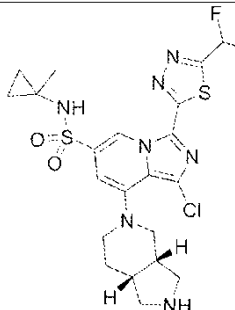
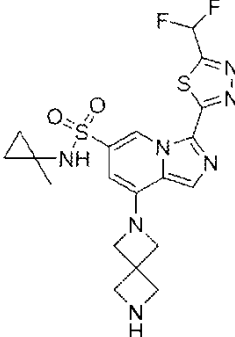
20

30

40

50

【表 1－5 5】

実施例番号	構造	化合物名
215		8-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
216	 FA塩	8-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
217	 シス (エナンチオマーの混合物) FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(cis)-オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
218	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1908】

10

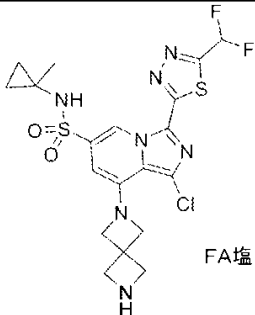
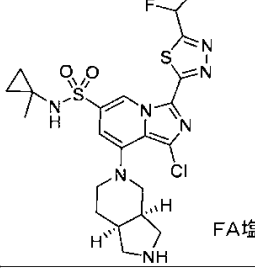
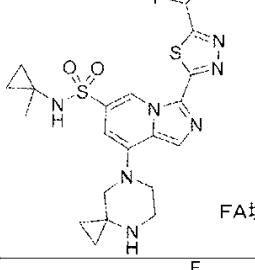
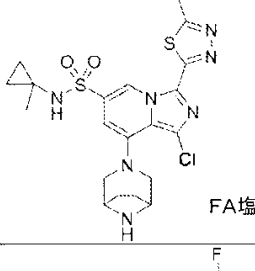
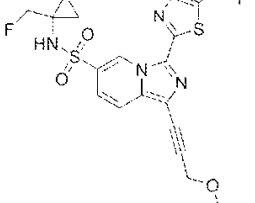
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

実施例番号	構造	化合物名
219	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
220	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-((3aR,7aS)-オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
221	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
222	 FA塩	8-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
223	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1909】

10

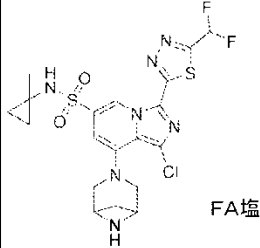
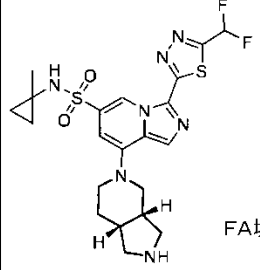
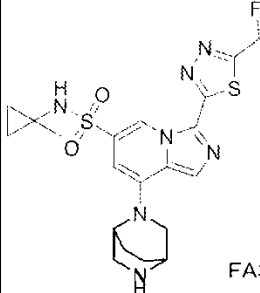
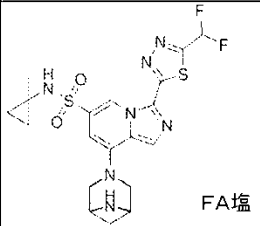
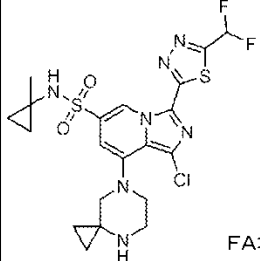
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

実施例番号	構造	化合物名
224	 FA塩	8-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
225	 シス 両方のエナンチオマーを含有する FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(cis)-オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
226	 FA塩	8-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
227	 FA塩	8-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
228	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1910】

10

20

30

40

50

【表 1-58】

実施例番号	構造	化合物名
229		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3,4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
230		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,7-ジアザスピロ[3,5]ノナン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
231		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,6-ジアザスピロ[3,4]オクタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
232		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
233		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

10

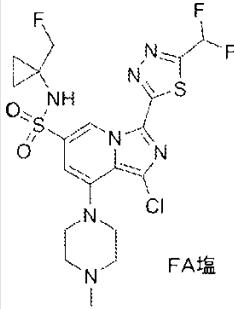
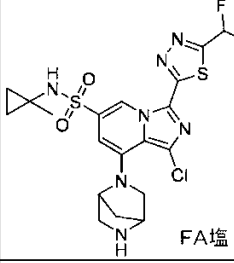
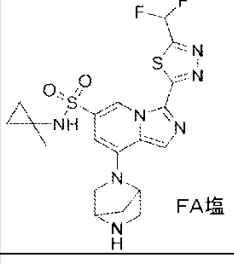
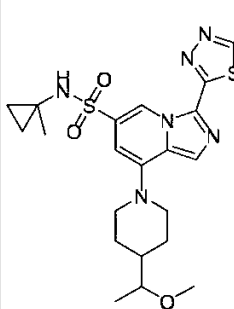
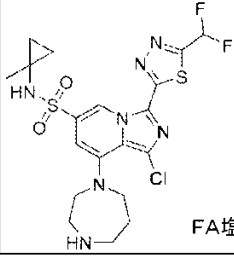
20

30

40

【 1 9 1 1 】

【表 1 - 5 9】

実施例番号	構造	化合物名
234	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
235	 FA塩	8-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
236	 FA塩	8-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
237	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
238	 FA塩	1-クロロ-8-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【 1 9 1 2 】

10

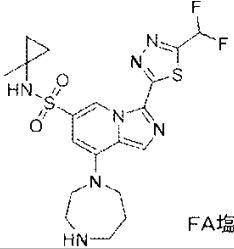
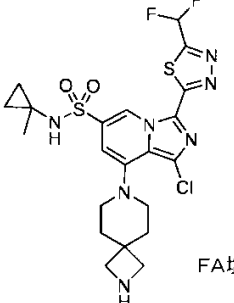
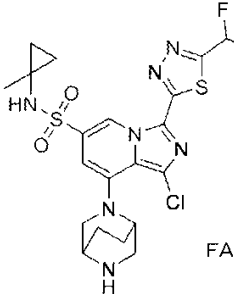
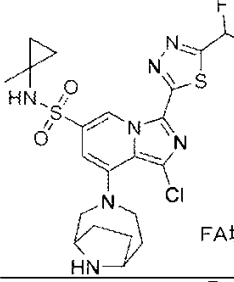
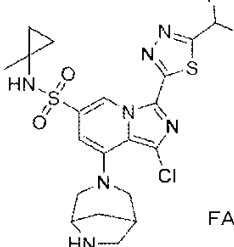
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

実施例番号	構造	化合物名
239	 FA塩	8-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
240	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
241	 FA塩	8-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
242	 FA塩	8-(3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
243	 FA塩	8-(3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

10

20

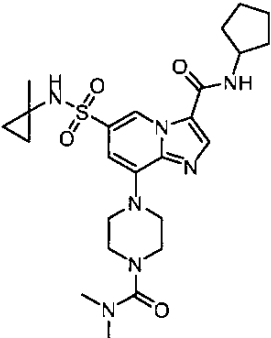
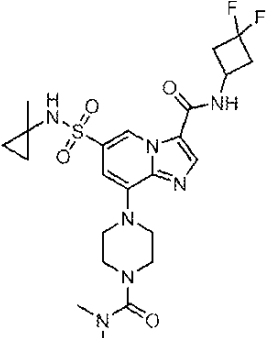
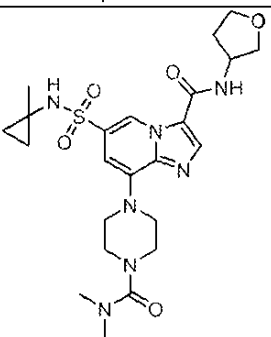
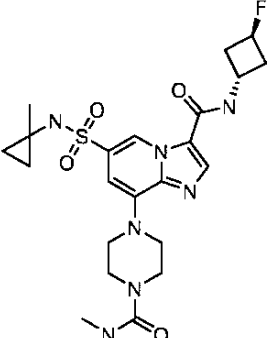
30

40

【1913】

50

【表 1 - 6 1】

実施例番号	構造	化合物名
244		N-(シクロペンチル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
245		N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
246		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
247		8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-((1r,3r)-3-フルオロシクロブチル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド トランス

【1914】

10

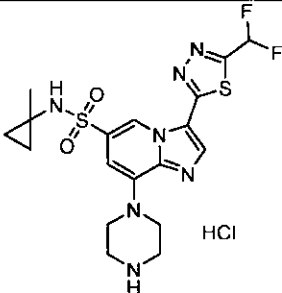
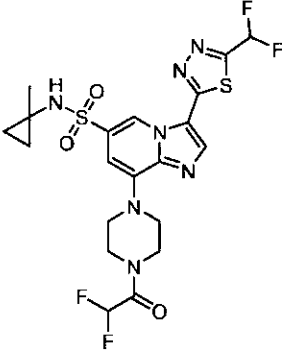
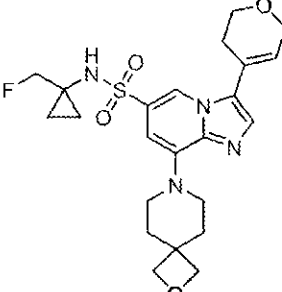
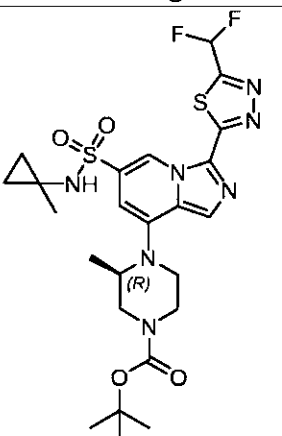
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

実施例番号	構造	化合物名
248		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド塩酸塩
249		8-(4-(2,2-ジフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
250		3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
251		tert-ブチル(R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1915】

10

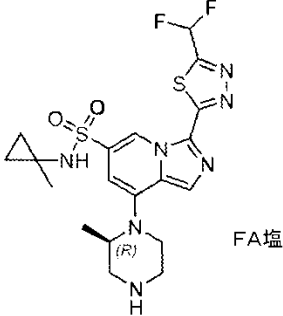
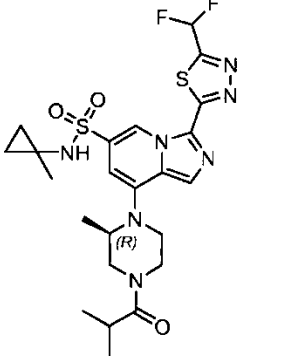
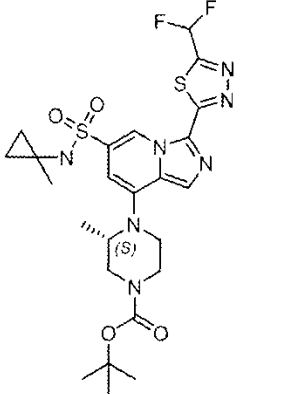
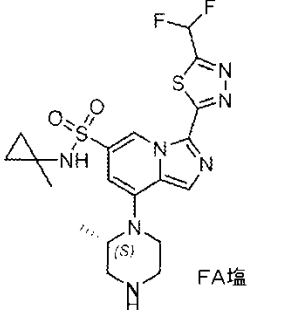
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

実施例番号	構造	化合物名
252		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
253		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
255		tert-ブチル(S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
256		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

【1916】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

実施例番号	構造	化合物名
257		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-イソブチリル-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
258		8-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
259		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
260		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【1917】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

実施例番号	構造	化合物名
261		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
262		4-(3-(シクロペント-1-エン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
263		4-(3-シクロペンチル-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
264		8-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-1-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)インドリジン-6-スルホンアミド

【1918】

10

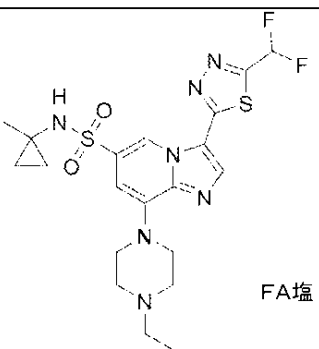
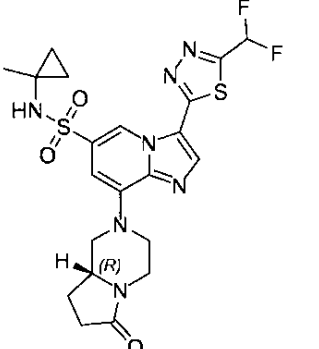
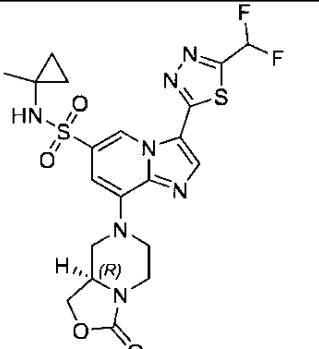
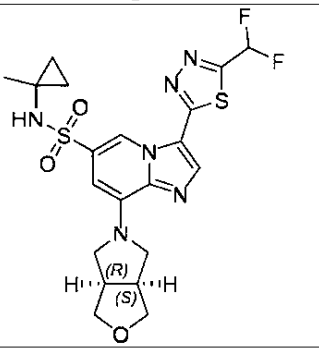
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

実施例番号	構造	化合物名
265		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
266		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
267		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-オキソテトラヒドロ-3H-オキサスピロ[3,4-a]ピラジン-7(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
268		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1919】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

実施例番号	構造	化合物名
269		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
270		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3aR,7aS)-オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
271		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
272		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

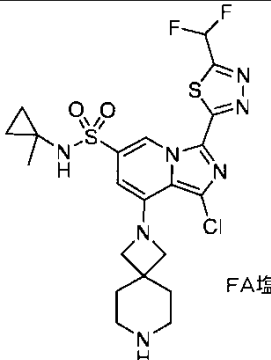
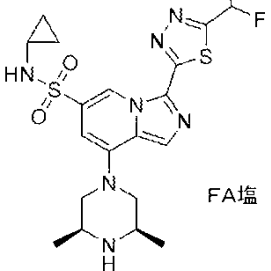
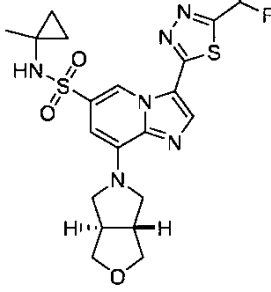
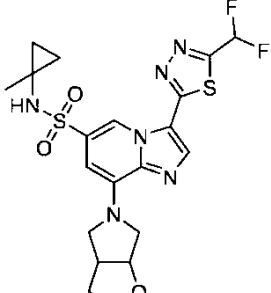
30

40

【1920】

50

【表 1 - 6 8】

実施例番号	構造	化合物名
273	 FA塩	1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
274	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
275	 トランス (式で示される化合物及びそのエナンチオマーが存在することが理解されるべきである)	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-((trans)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
276		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-8-(ヘキサヒドロ-5H-フロ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1921】

10

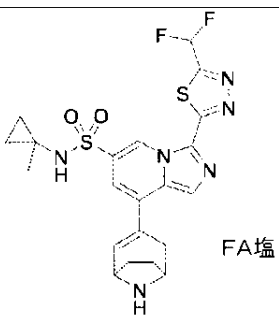
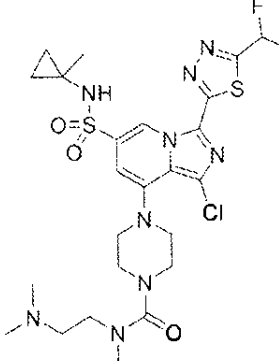
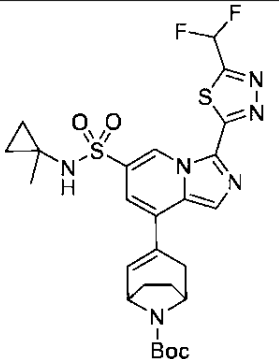
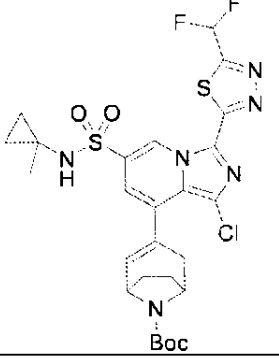
20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

実施例番号	構造	化合物名
277	 FA塩	8-シス-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
278		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド
279a	 Boc	tert-ブチル-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート
279b	 Boc	tert-ブチル-3-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート

【1922】

10

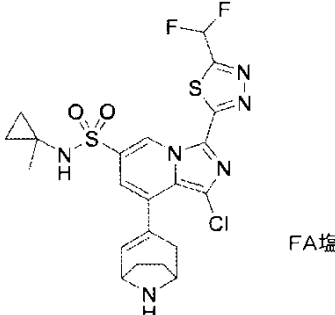
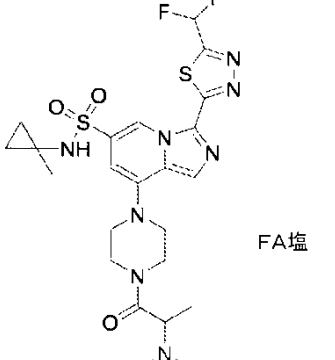
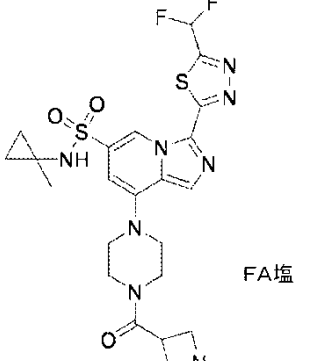
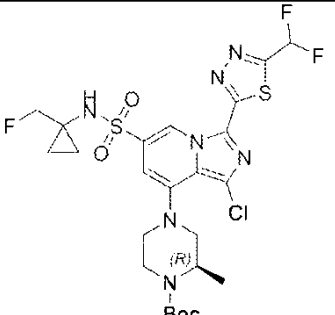
20

30

40

50

【表 1 - 7 0】

実施例番号	構造	化合物名
279	 FA塩	8-((1R, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
280	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(ジメチルアラニル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
281	 FA塩	3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
282a	 Boc	tert-ブチル(R)-4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートホルメート

【1923】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

実施例番号	構造	化合物名
282		(R)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)
283a		tert-ブチル(2R,6R)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート
283		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-((3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
284a		tert-ブチル(2S,6S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【1924】

10

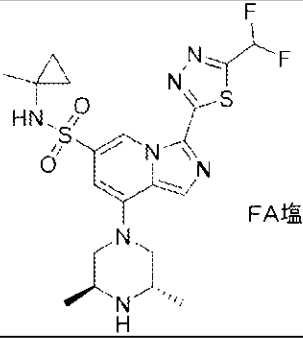
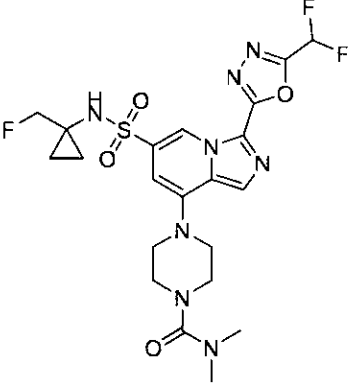
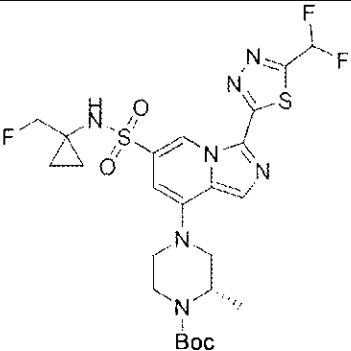
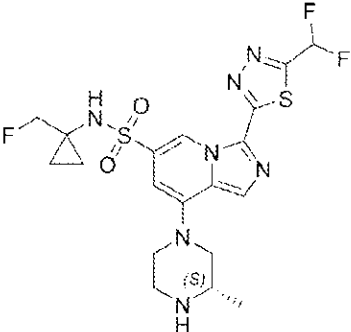
20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

実施例番号	構造	化合物名
284		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
285		4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
286a		tert-ブチル(S)-4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
286		(S)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1925】

10

20

30

40

50

【表 1-73】

実施例番号	構造	化合物名
287a		tert-ブチル4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジーン-1-カルボキシレート
287		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジーン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
288		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(3-(メトキシメチル)ピペラジーン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
289		1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(3-(メトキシメチル)ピペラジーン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート

10

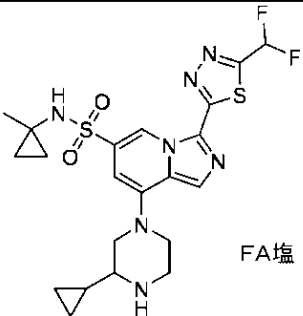
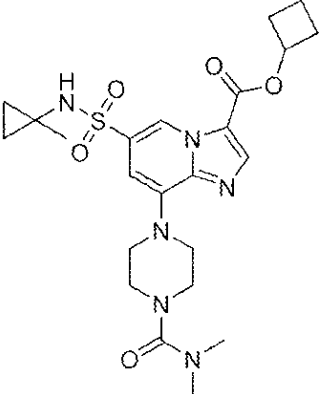
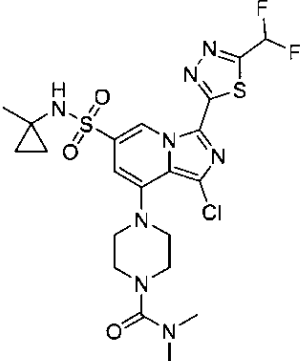
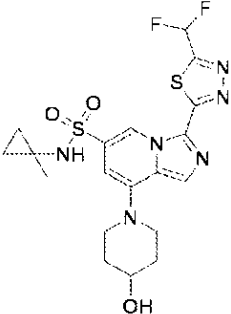
20

30

40

50

【表 1 - 7 4】

実施例番号	構造	化合物名
290		8-(3-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
291		シクロブチル 8-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート
292		4-(1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-6-(N-(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
293		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジャゾール-2-イル)-8-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

【1927】

10

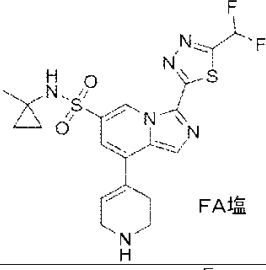
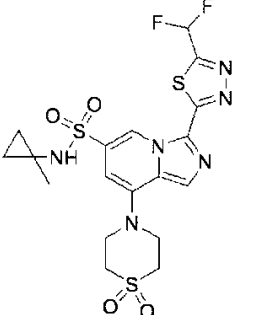
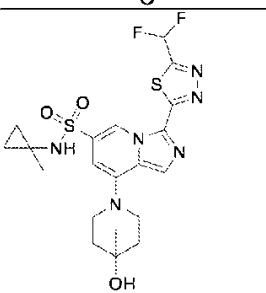
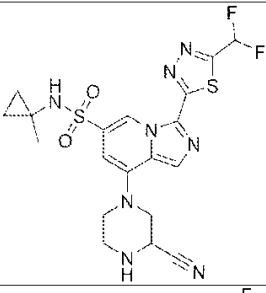
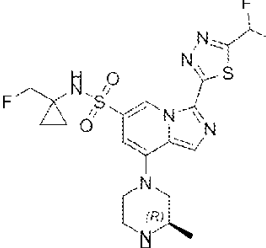
20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

実施例番号	構造	化合物名
39 FA塩		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドホルメート
295		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
296		3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-8-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
297		8-(3-シアノピペラジン-1-イル)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド
298		(R)-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【1928】

50

【表 1 - 7 6】

実施例番号	構造	化合物名
299		(S)-1-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

【1929】

例示化合物の生物学的評価

式(I)の例示化合物を、選択された生物学的及び／又は物理化学的アッセイにおいて1回以上試験した。複数回試験した場合、データは平均値あるいは中央値のいずれかとして報告し、算術平均値とも呼ばれる平均値は、得られた値の和を試験した回数で割ったものを表し、中央値は昇順あるいは降順にランク付けした場合の値の群の中央の数を表す。データセット内の値の数が奇数である場合、中央値は中間値である。データセット中の値の数が偶数である場合、中央値は、2つの中間値の算術平均である。化合物のインビトロ薬理学的、薬物動態学的及び物理化学的特性は、以下のアッセイ及び方法に従って決定することができる。

20

【1930】

PARGタンパク質発現及び精製

ヒトPARG(448-976 [H446G、L447S、L473S、N479S、S802A、R811K、M841I、S858P、I916T、T924D、D927K、C963S、A967T])をコードするコドン最適化遺伝子をGenscriptによって合成し、N末端トロンピンプロテアーゼ切断可能6His-TwinStrepタグを有するpET15b(Ncol/BamHI)にクローニングした。37℃でOD600=0.8まで増殖させた振盪フラスコ培養物に0.2mM IPTGを添加することによって、大腸菌BL21(DE3)におけるタンパク質の発現を誘導した。増殖を30℃で更に20時間継続させた後、遠心分離によって回収し、細胞ペレットを-80℃で保存した。

30

【1931】

タンパク質をIMAC及びSECによって精製した：凍結細胞ペレット(典型的には湿潤重量40g)を、ウシ脾臓由来の1mgのDNase I(シグマアルドリッチ)及びプロテアーゼ阻害剤(Roche Complete(登録商標) EDTA不含プロテアーゼ阻害剤錠剤)を補充した5容量の緩衝液A(25mM トリス/HCl pH 8.0、200mM NaCl、2mM DTT)中での均質化によって再懸濁し、Constant Systems Basic Zホモジナイザに通すことによって溶解した。溶解物を25,000g、4℃で60分間の遠心分離によって清澄化し、溶解物上清を緩衝液Aで予め平衡化した5mLのStrepTrap HP(Cytiva)に入れた。カラムを緩衝液A(約10CV)で洗浄し、次いで、1M KClを含有する緩衝液B(約5CV)で洗浄し、次いで、タンパク質を2.5mM d-デスチオビオチンを含む緩衝液Aで溶出した。6HisTwinStrep-TEV-hPARGを含むプール画分をTEVプロテアーゼと共に4℃で一晩インキュベートした。hPARGを未切断材料及びトロンピンプロテアーゼから、SEC緩衝液(15mM トリス/HCl pH 8.5、100mM NaCl、2mM DTT)で予備平衡化したSuperdex 75サイジングカラム(GE Healthcare)を用いたゲル濾過によって分離した。純粋なhPA

40

50

R Gを含有するプール画分を、10 k MWCO スピンコンセンレータ (V i v a S p i n) を使用して10 mg / mL に濃縮し、次いで、結晶化のために直ちに使用するか、あるいは-80 °C で保存するために液体窒素中で急速凍結した。

【1932】

PAR G 酵素 I C₅₀ アッセイ

PAR G 酵素を化合物あるいはビヒクル (DMSO) と共に384 ウェルプレート中で15 分間あるいは2 時間インキュベートした。PAR G 基質ADP-リボース-pNP を添加した後、プレートを405 nm での吸光度強度について読み取った。高い吸光度強度を有するビヒクル (DMSO) は酵素反応の阻害を表さないが、低い吸光度強度を有する低い対照 (酵素なし) は酵素反応の完全な阻害を表す。

10

【1933】

材料:

hPAR G: ピークタンパク質、30 nM

基質: ADP-pNP、800 μM、Jena Bioscience カタログ番号 NU-955

反応時間: 60 分

アッセイ緩衝液: 50 mM Tris-HCl pH 8.0、100 mM NaCl、2 mM DTT

温度: 30 °C

総容量: 30 μL

20

対照:

・0% 阻害対照: DMSO

・100% 阻害対照: 酵素なし

【1934】

酵素反応及び検出に用いたプロトコルは以下のとおりである。

1. 試験化合物あるいはビヒクル (DMSO) の最終濃度の100 nL をマイクロタイタープレートの適切なウェルに移す。

2. プレートを1000 rpm で1 分間遠心分離する。

3. アッセイ緩衝液中の酵素あるいはアッセイ緩衝液単独の2×最終濃度の14.6 μL を適切なウェルに移す。

30

4. プレートを1000 rpm で1 分間遠心分離する。

5. プレートを室温で15 分間あるいは2 時間インキュベートする。

6. アッセイ緩衝液中の2×基質の15.4 μL を全ての試験ウェルに移す。

7. プレートを1000 rpm で1 分間遠心分離する。

8. プレートリーダー (例えば、Spark Tecan) でプレートを読み取る。

【1935】

実施例1~299における式(I)の化合物の吸光度I C₅₀ 値を以下の表2に提供する。

【1936】

細胞PAR 鎖アッセイ

DNA 損傷に応答してPAR G を阻害する化合物の能力を、DNA アルキル化剤テモゾロミド (TMZ) を用いる、あるいは用いない1 時間の処理後に、化合物で1 時間前処理したU2OS 細胞を用いて評価した。細胞を回収し、70% エタノール中で固定し、PBS 中グルコース及びEDTA で再水和し、続いてPBS 1% BSA 及び0.01% Tween-20 (PBT) で1 時間ブロッキングした。細胞を、ポリ (ADP) リボース (PAR) ポリマーに対するマウスモノクローナル抗体と共に室温で2 時間インキュベートした。細胞を洗浄し、抗マウスAlexa-488 コンジュゲート二次抗体と室温で1 時間インキュベートした。ヨウ化プロピジウム染色を使用して、細胞中のDNA 含有量を決定した (4 °C で一晩の染色)。細胞の蛍光強度をフローサイトメトリー (ベックマン製のCytoflex) によって評価し、PAR 鎖陽性細胞の割合 (TMZ + DMSO 処理対

40

50

照に対してゲートした)を決定した。PAR鎖陽性細胞%を、4パラメータログロジスティック関数を使用して化合物の濃度に適合させ、PAR鎖EC₅₀値を生成した:

【1937】

【数1】

$$f(x) = c + \frac{d - c}{1 + \exp^{b(\log(x) - \log(s))}}$$

【1938】

実施例1~25における式(I)の化合物のPAR鎖EC₅₀値を以下の表2に提供する。

10

【1939】

細胞生存率アッセイ

PARG阻害感受性細胞株としてNCIH-460及びPARG阻害非感受性細胞株としてU2OSを、それぞれ1000細胞/ウェル及び2000細胞/ウェルで、平底が透明な96ウェル白色プレートに播種した。24時間後、化合物をTecanデジタルディスペンサー(D300e)を用いて二連で添加した。プレートの外側のウェルは除外した。96時間のインキュベーション後、150μlの増殖培地を除去し、ウェルあたり50μlのCell Titer-Glo(プロメガ)を添加した。10分間インキュベートした後、プレートリーダー(Tecan)を用いて発光を読み取った。試料の平均値を、DMSO処理対照試料に対して正規化した。曲線は、4パラメータlog-ロジスティック関数を使用して、化合物濃度の対照対logの%として適合させた:

20

【1940】

【数2】

$$f(x) = c + \frac{d - c}{1 + \exp^{b(\log(x) - \log(s))}}$$

【1941】

実施例1~299における式(I)の化合物のPARGi(NCIH-460及びU2OS)細胞生存率EC₅₀値を以下の表2に提供する。

30

【1942】

表2: 本発明による化合物のPARG及び細胞活性の阻害。

IC₅₀(最大効果の50%における阻害濃度)値はμMで示され、空白は、対応する化合物がそれぞれのアッセイにおいて試験されなかったことを意味する。

【1943】

1 実施例番号

3 PARG酵素IC₅₀アッセイ下に記載されたPARG酵素アッセイ(PARGタンパク質及び15分間インキュベーション)において決定されたμMでのIC₅₀

4 PARG酵素IC₅₀アッセイ下に記載されたPARG酵素アッセイ(PARGタンパク質及び2時間のインキュベーション)において決定されたμMでのIC₅₀

40

5 細胞PAR鎖アッセイ(TMZの処理を伴う条件)下に記載された細胞アッセイにおいて決定されたμMでのEC₅₀。

6 細胞PAR鎖アッセイ(TMZの処理なしの条件)下に記載された細胞アッセイにおいて決定されたμMでのEC₅₀。

7 細胞生存率アッセイ下に記載されたNCIH-460細胞において決定されたμMでのEC₅₀。

8 細胞生存率アッセイ下に記載されたU2OS細胞において決定されたμMでのEC₅₀。

【1944】

50

【表 2－1】

表 2.

1	3	4	5	6	7	8
1	0. 793		100	100	100	100
2	0. 016		0. 129	100	2. 85	100
3	0. 058		0. 986	100	3. 679	100
4	0. 415					
5	0. 024		0. 195	100	4. 522	100
6	0. 192		5. 303	100	33. 524	26. 256
7	0. 016		0. 17	1. 58	1. 554	100
8	0. 03		0. 375	100	13. 813	100
9	0. 3		24. 853	100	100	100
10	0. 806					
11	1. 141		100	100	100	100
13		0. 074	0. 053	86. 99	0. 605	>30
14	0. 019	0. 02	<0. 02	>30	0. 239	>30
15		0. 03	0. 546	>30	3. 723	>30
16		0. 038	11. 681	>30	4. 604	>30
17		0. 021	0. 443	>30	3. 557	>30
18		0. 024	0. 07	3. 67	0. 75	24. 55
19		0. 252	0. 353	>10	4. 748	>20
20		0. 017	0. 082	17. 919	0. 829	24. 812
21		0. 027	0. 048	0. 724	0. 62	7. 16
22		0. 022	0. 02	1. 84	0. 37	12. 47
23		0. 016	0. 017	0. 95	0. 26	10. 09
24		0. 01	0. 029	1. 21	0. 36	14. 13
25		0. 013	<0. 004	0. 07	<0. 1	22. 71
26		0. 03			0. 77	>20
27		0. 011	<0. 003	2. 263	0. 2	17. 344
28		0. 015	0. 003	0. 485	0. 057	>20
29		0. 011	<0. 003	1. 269	0. 015	18. 935
31		0. 022	0. 0165	0. 601	0. 4047	>18. 937
32		0. 01	<0. 0045	1. 28	0. 077	>20
33		0. 027			1. 22	>20
34		0. 029	0. 352	0. 553	0. 859	16. 832
35		0. 011	0. 006	0. 135	0. 085	7. 215
36		0. 011	<0. 003	7. 478	<0. 0245	16. 128
37		0. 01	<0. 003	0. 258	<0. 034	>7. 75
38		0. 012	<0. 004	0. 23	<0. 092	15. 869
39						
40		0. 01	<0. 022	1. 509	<0. 057	>16. 597
41		0. 013	<0. 02	1. 61	<0. 12	>30
42		0. 011	0. 022	>10	0. 1045	>20
43		0. 011	0. 408	>10	3. 386	>20
44		0. 009	<0. 004	1. 29	<0. 115	>28. 545
45		0. 014	2. 443	>10	6. 047	>20
46		0. 066				
47		0. 01	0. 006	>10	0. 087	14. 209
48		0. 017	0. 081	>10	1. 033	>20
49		0. 01	0. 049	>10	1. 967	>20

【1 9 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1	3	4	5	6	7	8
50		0. 011	0. 008	>10	0. 494	6. 681
51		0. 01	0. 009	1. 077	0. 672	>20
52		0. 072	5. 61	>10	19. 12	>20
53		0. 117				
54		0. 064				
55		0. 039	0. 586	>10	3. 908	>20
56		0. 016	0. 3	>10	1. 59	>20
57		0. 033	0. 385	>10	0. 956	>20
58		0. 027	0. 492	>10	1. 507	>20
59		0. 879				
60		0. 011	0. 359	>10	6. 498	10. 334
61		0. 023	0. 265	>10	0. 735	18. 142
62		0. 03	0. 357	>10	5. 057	9. 083
63		0. 254				
64		0. 105				
65		0. 084	2. 43	>30	3. 99	>30
66		0. 062			10. 73	>20
67		0. 038			2. 665	3. 559
68		0. 08	0. 292	>10	0. 454	5. 874
69		0. 129				
70a		0. 022			1. 21	>20
70		0. 011	0. 009	0. 302	0. 452	>13. 34
71		0. 01	0. 07	>10	<0. 0445	20. 272
72		0. 027	0. 149	>10	3. 103	>20
73		0. 011	0. 1425	>10	0. 9125	>20
74		0. 025	0. 355	>10	2. 069	>20
78		0. 35				
79		0. 008	0. 426	>10	2. 827	>20
81		0. 022			3. 969	>20
82		0. 011	2. 637	>10	>20	>20
83		0. 511				
84		3. 379				
85		0. 422				
86		0. 058			>30	>30
87		0. 17	2. 44	12. 29	>30	>30
88		0. 018	1. 889	>10	>20	>20
89		7. 3				
90		0. 044			>20	>20
91		0. 041			10. 39	>20
92		0. 011			21. 554	>20
93		0. 15				
94		0. 021	2. 495	>10	>20	>20
95		0. 029			1. 799	>20
96		0. 169				
97		0. 064				
98		0. 063	3. 416	>10	>20	>20
99		0. 27				

10

20

30

40

【1 9 4 6】

50

【表 2 - 3】

1	3	4	5	6	7	8
100		0.067				0.067
101		0.07				0.07
102		0.057	>10	>10	>20	0.057
103		0.375				0.375
105		0.719				
106		0.610				
107		0.119				
108		0.323				
109		0.145				
110		0.153				
111		1.92				
113		0.013	0.5	>30	2.422	>30
114		0.01	0.03	3.67	0.496	>30
117		0.017	0.018	11.91	0.406	25.278
119		0.014	0.019	18.61	0.3335	23.354
120		0.012	0.004	0.757	0.084	16.404
121		0.069	0.533	>10	11.623	14.613
122		0.014			4.096	>20
123		0.015	0.197	>10	1.38	9.084
124		0.02	0.06	0.572	1.712	5.524
125		0.583				
126		0.065	0.576	>10	11.031	>20
127		0.058				
128		0.032	0.043	3.478	1.163	6.687
129		0.012	<0.004	1.08	<0.145	19.715
130		0.017	<0.003	2.403	0.886	21.231
131		0.094				
132		0.096				
133		0.021			1.05	16.97
134		0.01			0.47	16.01
135		0.011	0.029	4.069	0.654	>20
136		0.011			1.62	>20
137		0.021	0.03	0.469	0.317	>20
138		0.015	0.109	>10	1.938	>20
140		0.029	0.18	>10	1.124	>20
141		0.023			1.71	>20
143		0.026	1.12	>21.655	3.75	>30
146		0.013	<0.003	0.263	0.079	>20
148						
151		0.014	1.087	14.21	5.3187	>23.3
152		0.018	0.247	>10	2.056	>20
153		0.011	0.197	>20	1.468	>20
154		0.04				
155		0.021	0.02	1.17	1.35	16.27
156		0.138	0.446	<10	0.625	>13.7
157		0.252	0.353	>10	4.748	>20
158		0.028	0.097	5.83	1.005	14.32

10

20

30

40

【1947】

50

【表 2 - 4】

1	3	4	5	6	7	8
159		0.254	5.36	>30	4.74	6.68
160		0.093	5.213	>30	20.55	>30
161		0.068	0.89	29.58	4.69	>30
162		0.01	0.02	8.924	0.433	>20
163		0.039	0.151	3.538	0.869	>20
164		0.009	0.037	0.98	0.46	12.28
165		0.016	0.078	0.916	0.496	13.292
166		0.07			1.35	19.59
168		0.011	0.039	>10	0.825	>20
169		4.911				
170		6.1				
171		0.03			5.359	>20
172		0.382				
173		0.01	0.008	4.955	0.128	3.663
174		8.43				
175		0.01	0.391	>10	1.903	>20
176		0.039	0.316	1.434	7.899	20.54
177b		0.012	0.007	0.229	0.139	6.289
177		0.011	0.005	2.636	0.265	>13.7
178a		0.035	0.103	2.225	0.959	21.723
178		0.011	<0.004	0.618	0.07	>13.3
179		0.022	0.031	3.59	0.171	>17.8
180		0.012	0.008	0.147	0.294	7.212
181		0.015	0.011	0.341	0.345	7.244
182		0.011	0.005	0.218	0.164	8.181
183		0.01	0.078	1.253	0.628	3.289
184		0.017	<0.004	0.197	0.068	7.128
185		0.011	0.035	1.057	1.969	7.483
187		0.011	0.013	7.317	0.318	24.397
188		0.011	<0.003	>10	0.064	>20
189		0.011	0.006	0.1335	0.219	5.552
190		0.011	0.087	0.81	4.898	>20
191		0.016	0.009	0.191	0.169	5.157
192		0.015	0.006	0.098	0.146	3.045
194		0.016	0.015	0.969	0.134	12.481
195		0.024	0.047	>10	0.589	>20
196		0.014	0.035	0.999	0.476	15.83
197a		0.061				
197		0.011	0.009	>5.459	0.2345	>13.285
198		0.011	0.014	2.225	0.058	>20
199		0.009	0.005	1.394	0.071	>17.71
200		0.017	<0.003	0.205	<0.022	21.38
201		0.027			3.274	>20
202		0.028			1.491	8.066
203		0.028	0.009	>10	0.735	1.774
204		0.01	0.101	>10	0.436	>20
205		0.011	0.012	>10	0.4	14.702

10

20

30

40

【1948】

【表 2 - 5】

1	3	4	5	6	7	8
206		0.011	0.014	>10	0.292	>20
207		0.025	0.071	>10	0.588	3.261
208		0.011			0.478	>20
209		0.011			0.606	2.074
210		0.014	0.152	>10	0.279	13.202
211		0.077				
212		0.25				
213		0.018	0.03	1.007	0.342	11.527
214		0.029	0.383	1.852	5.485	6.317
215		0.011			2.267	>20
216		0.026	0.029	0.514	1.305	5.629
217		0.033				
218		0.042	0.247	1.387	4.169	9.066
219		0.029	0.075	0.378	1.5	6.354
220		0.029	0.14	0.38	1.126	2.202
221		0.021	0.02	1.37	0.478	>20
222		0.027	0.049	0.286	0.926	1.379
223		0.011	0.017	>10	0.436	>20
224		0.03	0.028	0.269	1.567	6.268
225		0.046	0.227	1.247	2.549	6.945
226		0.034	0.102	0.738	2.313	5.348
227		0.043	0.086	0.528	1.086	3.408
228		0.025	0.038	0.393	0.553	5.412
229		0.106				
230		0.093				
231		0.045	0.087	0.264	1.506	5.029
232		0.01	0.07	>10	0.944	>20
233		0.032			0.672	20.9
234		0.01	0.045	7.997	1.023	>20
235		0.043	0.093	0.731	1.395	9.521
236		0.021	0.041	0.537	0.957	8.688
237		0.018			0.546	>20
238		0.032	0.063	0.662	0.988	6.54
239		0.054				
240		0.024	0.239	0.623	3.626	5.116
241		0.048	0.092	0.326	1.737	2.626
242		0.027	0.021	0.243	0.685	2.042
243		0.027	0.014	0.346	0.465	7.047
244		0.309				
245		0.037			21.141	>20
246		0.031			>20	>20
247		0.045			>20	>20
248		0.033			0.873	>20
249		0.011	0.056	>10	0.485	>20
250		0.718				
251		0.065				
252		0.011	0.017	0.414	0.299	6.721

10

20

30

40

【1949】

50

【表 2 - 6】

1	3	4	5	6	7	8
253		0.021	0.044	>10	0.249	>20
255		0.055	0.295	2.335	1.749	>20
256		0.023	0.017	0.468	0.378	14.371
257		0.022	0.106	>10	0.387	>20
258		0.203				
259		0.011	1.848	>10	4.736	6.509
260		0.03			1.404	5.284
261		0.025	0.051	>10	0.403	>20
262		0.057	0.383	>10	8.905	>20
263		0.774				
264		0.011	0.187	>5.376	2.463	>20
265		0.114				
266		0.01	0.011	>10	0.251	>20
267		0.011	0.023	>10	0.809	>20
268		0.019	0.252	>10	2.499	11.81
269		0.035	0.295	>10	1.034	>20
270		0.04	0.41	2.165	>20	>20
271		0.027	0.032	1.638	0.832	>20
272		0.044	0.029	0.36	0.831	>20
273		0.125				
274		0.015	0.005	0.697	0.158	13.203
275		0.04	0.114	>10	0.961	4.365
276		0.069	1.509	>10	4.155	3.653
277		0.011	0.013	0.409	0.14	3.94
278		0.017	<0.003	0.028	0.049	3.261
279		0.02	0.006	0.049	0.389	6.515
280		0.02	0.009	0.314	0.223	6.151
281		0.062	0.045	2.488	0.976	>20
282		0.025	0.005	0.137	0.095	7.222
283		0.009	0.004	0.022	0.566	17.096
284		0.011	<0.003	<0.003	<0.019	11.9
285		0.022	0.072	>10	2.599	>20
286		0.012	0.004	0.068	0.076	10.592
287		0.029	0.079	2.242	0.819	>20
288		0.017	0.004	0.089	0.071	20.115
289		0.016	0.006	0.1	0.063	6.704
290		0.03	0.008	0.305	0.177	6.636
291		0.04	0.096	>10	0.556	>20
292		0.024	<0.003	0.192	<0.019	10.394
293		0.012	0.062	1.457	0.484	>20
39 FA塩		0.011	0.022	0.403	0.234	8.947
295		0.011				
296		0.014				
297		0.011	0.019	1.206	3.207	>20
298		0.011	<0.003	0.042	0.122	9.02
299		0.017	0.005	0.073	0.116	6.387

【1950】

更なるアッセイ

速度論的溶解度アッセイ

速度論的溶解度アッセイは、振盪フラスコ法、続いてHPLC-UV分析を使用する。例示的な化合物について、速度論的溶解度を以下のプロトコルに従って測定した。

1) 試料を秤量し、100% DMSOに溶解して、10mMのストック溶液を作製した。このアッセイをカバーするためには、約100μLのストック溶液が必要である。

2) 試験化合物及び対照 (DMSO中10mM、10μL/チューブ) を緩衝液 (490μL/ウェル) に添加し、これをMinni-Uniprepフィルターに入れた。緩

衝液は顧客の要求に応じて調製した。

3) 速度論的溶解度試料を2分間ボルテックスする。

4) 溶解性溶液をインキュベートし、オービタルシェーカー上で室温で24時間振盪する。

5) サンプルがシリンジレスフィルターデバイスによって直接濾過された場合、分析のために各200 μ Lの溶解性溶液を96ディープウェルに移す。

6) HPLC-UVを使用して濾液の試験化合物濃度を決定する。

7) 3種のUV標準溶液を低濃度から高濃度までHPLCに注入し、続いてK. S. 上清を試験した。試験サンプルを二連で注入する。

【1951】

Caco2における二方向透過性

Caco-2細胞における二方向透過性アッセイを、以下のプロトコルに従って式(I)の例示的な化合物について行った。

1. ATCCから購入したCaco-2細胞を、96ウェルBD Insertプレート中のポリエチレン膜(PET)上に 1×10^5 細胞/ cm^2 で播種し、コンフルエント細胞単層形成のために21日目~28日目まで4~5日毎に培地をリフレッシュした。

2. 単層の完全性は、ルシファーイエロー拒絶アッセイを行うことによって検証される。

3. 単層の品質は、フェノテロール/ナドロール(低透過性マーカー)、プロプラノロール/メトプロノロール(高透過性マーカー)の一方方向(A→B)透過性及びジゴキシン(P糖タンパク質基質マーカー)の二方向透過性を二重ウェルで測定することによって検証される。

4. 試験化合物についての標準アッセイ条件:

— 試験濃度: 2 μ M (DMSO $\leq 1\%$);

— 反復: $n = 2$;

— 方向: A→B及びB→Aを含む二方向輸送;

— インキュベーション時間: 単一時点、2時間;

— 輸送緩衝液: 10 mM HEPESを含有するHBSS、pH 7.40 $\pm$ 0.05;

— インキュベーション条件: 37 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂、相対的飽和湿度。

5. 投与溶液をスパイクし、T0試料として輸送緩衝液及び停止溶液(適切な内部標準(IS)を含有する)と混合する。

6. インキュベーションの終わりに、ドナーウェル及びレシーバーウェルの両方からの試料溶液を、直ちに停止溶液と混合する。

7. T0試料、ドナー試料及びレシーバー試料を含む全ての試料を、LC/MS/MSを用いて分析する。試験化合物の濃度は、標準曲線なしのISに対する分析物のピーク面積比として表される。

【1952】

ミクロソーム代謝安定性(MMS)アッセイ

例示的な化合物の安定性を、ミクロソーム代謝安定性アッセイにおいて以下のように測定した:

1) 試験化合物を、0.5 mg/mLミクロソームタンパク質のNADPH再生系の存在下で、1 μ Mの肝ミクロソーム(複数のドナーからプールした)と共に37 $^{\circ}\text{C}$ でインキュベートする。

2) 陽性対照には、テストステロン(3A4基質)、プロパフェノン(2D6)及びジクロフェナク(2C9)が含まれる。それらを、NADPH再生系の存在下でミクロソームと共にインキュベートする。

3) 時間試料(0、5、15、30、45及び60分)を取り出し、直ちに内部標準(IS)を含有する冷アセトニトリルと混合する。NADPH再生系なしでミクロソームと共に60分間インキュベートした試験化合物も含まれる。

4) 各試験条件について単一点($n = 1$)。

10

20

30

40

50

5) 試料を LC/MS/MS によって分析する。試験化合物の消失を、分析物/IS (標準曲線なし) のピーク面積比に基づいて評価する。

6) Excel データ概要、計算された固有クリアランス及び $t_{1/2}$ 値が提供される。

7) 以下の式を使用してマイクロソームクリアランスを計算する。

$CL_{int}(mic) = \frac{mL \cdot wt}{mg} \text{あたり} 0.693 / \text{半減期} / \frac{mg}{kg} \text{マイクロソームタンパク質}$
 ラット、サル、イヌ、ヒト及びマウスについて 40 g/kg 、 30 g/kg 、 32 g/kg 、 20 g/kg 及び 88 g/kg 。肝臓クリアランス全体を計算するための $CL_{int}(mic)$: $\frac{mg}{kg}$ マイクロソームタンパク質 I g 肝臓重量 : $5 \text{ 種 (肝臓) について } 45 \text{ mg/g} = CL_{int}(mic) * \frac{mg}{kg} \text{マイクロソームタンパク質} / \frac{g}{kg} \text{肝臓重量} * \frac{g}{kg} \text{肝臓重量} / \text{kg 体重}$

10

【1953】

CD-1 マウス、SD ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒト凍結保存肝細胞における試験化合物のインビトロ代謝安定性

1. 試験化合物 ($1 \mu M$) を、凍結保存肝細胞 (0.5×10^6 細胞/mL) と共に、96 ウェルプレートフォーマットを使用して $37^\circ C$ で二連 ($n=2$) でインキュベートする。

2. 時点は別々のプレートにおいて 0、15、30、60 及び 90 分であり、細胞を含まない培地対照試料も 0 及び 90 分でインキュベートする。各時点で、内部標準 (IS) を含有する有機溶液を添加することによって反応を停止させる。

20

3. 陽性対照として、7-エトキシクマリン及び7-ヒドロキシクマリンを並行して含める。

4. 試料を LC-MS/MS によって分析する。試験化合物の消失を、分析物/IS (標準曲線なし) のピーク面積比に基づいて評価する。

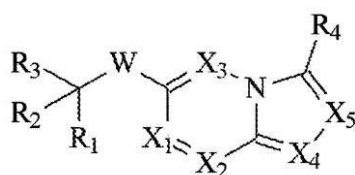
【1954】

本発明の更なる実施形態は、以下の番号付けされた項目において開示される。

1. 式 (I) の化合物：

【1955】

【化419】



(I)

30

【1956】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグであって、

R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_{1\sim 2})$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル、 $(C_{1\sim 2})$ ハロアルキル、 $-(C_{1\sim 2}$ アルキレン) $-OH$ 及び $-(C_{1\sim 2}$ アルキレン) $-O-(C_{1\sim 2}$ アルキル) からなる群から選択され、好ましくは、 R_1 は、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、 $(C_{1\sim 2})$ アルキル、 (C_2) アルケニル、 (C_2) アルキニル及び $(C_{1\sim 2})$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R_2 及び R_3 は、各々独立して、 $(C_{1\sim 2})$ アルキル又は $(C_{1\sim 2})$ ハロアルキルであるか、あるいは R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成し；

W は、 $-NHS(O)_y-$ 、 $-S(O)_yNH-$ 、 $-NHS(O)(NH)-$ 、 $-NH$

50

S (O) (NCH₃) -, -S (O) (NH) -NH-, -S (O) (NCH₃) -NH- から選択され、y は 1 又は 2 であり；

X₁ 及び X₃ は、独立して、N、CH、及び CF からなる群から選択され；

X₂ は、N 又は C-Y_{C2}-R_{C2} であり、

Y_{C2} は、共有結合、C₁~5 アルキレン、C₂~5 アルケニレン、C₂~5 アルキニレン、シクロアルキレン及びヘテロシクロアルキレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、C₁~5 ハロアルキル、SH、S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、NHCONH₂、NHCONH- (C₁~5 アルキル)、NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、O (C₁~5 アルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択され、更にアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる 1 つ以上の -CH₂ 単位は、各々任意選択で、-O-、NH-、N (C₁~5 アルキル) -, CO-, S-, -SO-, 及び SO₂- から独立して選択される基によって置換され、更にシクロアルキレン及びヘテロシクロアルキレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、SH、S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5 アルキル)、CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、NHCONH₂、NHCONH- (C₁~5 アルキル)、NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、N (C₁~5 アルキル) CONH₂、N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) -CN、-(C₁~5 アルキレン) OH、-(C₁~5 アルキレン) O (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) -O (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) SH、-(C₁~5 アルキレン) S (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) -S (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NH₂、-(C₁~5 アルキレン) NH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) -NH (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) (N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) -CO (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CONH₂、-(C₁~5 アルキレン) CONH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) N (C₁~5 アルキル) -CO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCONH₂、-(C₁~5 アルキレン) NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン) NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)

10

20

30

40

50

N (C₁~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5アルキレン) N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及び- (C₁~5アルキレン) N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくはハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、O (C₁~5アルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から選択され、

好ましくは、Y_{C2}は、共有結合、C₁~5アルキレン、C₂~5アルケニレン、及びC₂~5アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンは、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、SH、S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5アルキル)、CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、NHCO- (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、NHCONH₂、NHCONH- (C₁~5アルキル)、NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5アルキル) CONH₂、N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5アルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、及びN (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から選択され、更に、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の-CH₂-単位は、各々任意選択で、-O-、-NH-、-N (C₁~5アルキル)-、CO-、S-、-SO-、及びSO₂-から独立して選択される基によって置換され、

R_{C2}は、水素、ハロ、-OH、-NH₂、-SH、-CN、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、C₂~12アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、及び-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、C₁~5ハロアルキル、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-

CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から選択され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (O) (C₁~5アルキル)、-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、-N=S (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル)-CO- (C₁~5アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5アルキル)、-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) CONH₂、-N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及び-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CN、- (C₁~5アルキレン)-OH、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-SH、- (C₁~5アルキレン)-S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-S (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-P (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、- (C₁~5アルキレン)-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NH₂、- (C₁~5アルキレン)-NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CONH₂、- (C₁~5アルキレン)-CONH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCO- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル)-CO- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCONH₂、- (C₁~5アルキレン)-NHCONH- (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及び- (C₁~5アルキレン)-N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-OH、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン)-SH、- (C₁~5アルキレン)-S (C₁~5アルキル)

10

20

30

40

50

ル)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$) から選択され;

X_4 は、 N 又は $C-R_{C4}$ であり、

R_{C4} は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 \sim 6 \text{ アルキニル}$ 、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$)、 $-CO(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})_2$ 、 $-CO-(C_1 \sim 6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -シクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -シクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -アリーール、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -アリーール、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -アリーール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリーール、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリーール及び $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリーールから選択され、

アルキルは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-CO-(N\text{-ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$)、 $-CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$) から選択され、

シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニルアリーール又はヘテロアリーールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$

H (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(N-ヘテロシクロアルキル)、-CO (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-NHCO- (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、-NHCONH₂、-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び-N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CN、-(C₁~5 アルキレン)-OH、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-O (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-SH、-(C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-S (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH₂、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 ハロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-(N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CO (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CONH₂、-(C₁~5 アルキレン)-CONH (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-CO- (N-ヘテロシクロアルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NHCO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル)-CO- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NHCONH₂、-(C₁~5 アルキレン)-NHCONH- (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-NHCON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH₂、-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CONH- (C₁~5 アルキル)、及び-(C₁~5 アルキレン)-N (C₁~5 アルキル) CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5 アルキル、C₁~5 ハロアルキル、-O (C₁~5 アルキル)、-O (C₁~5 ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5 アルキル)、-S (C₁~5 ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5 アルキル)、-NH (C₁~5 ハロアルキル)、-N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、-N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5 アルキル)、及び-CON (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル) から選択され；

X₅ は、N 又は C-R_{c5} であり、

R_{c5} は、水素、ハロ、C₁~6 アルキル、-O (C₁~6 アルキル)、-S (C₁~6 アルキル)、-NH (C₁~6 アルキル)、-N (C₁~6 アルキル) (C₁~6 アルキル) 及び C₁~6 ハロアルキルから選択され；

R₄ は、Y_{r5}-R_{r5} であり、

Y_{r5} は、共有結合、C₁~4 アルキレン、C₂~4 アルケニレン、及び C₂~4 アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンは、各々、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5 アルキル)、O (C₁~5 ハロアルキル) SH、S (C₁~5 アルキル)、S (C₁~5 ハロアルキル) NH₂、NH (C₁~5 アルキル)、NH (C₁~5 ハロアルキル)、N (C₁~5 アルキル) (C₁~5 アルキル)、及び N (C₁~5 ハロアルキル) (C₁~5 アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、更に、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の-CH₂単位は、各々、任意選択で、-O-、NH-、N (C₁~5 アルキル)-、CO-、-COO-、S-、-SO-、及びSO₂-から独立して選択される基によって置換され、

10

20

30

40

50

R_{r5} は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている。

10

2. R_1 が、シアノ、($C_1 \sim 2$) アルキル、及び ($C_1 \sim 2$) ハロアルキルからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

3. R_1 が、シアノ、メチル及びフルオロメチルからなる群から選択される、項目 1 又は 2 に記載の化合物。

20

4. R_1 がシアノである、項目 1 ～ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

5. R_2 及び R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

6. W が、 $-NHS(O)_2-$ である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

7. X_1 及び X_3 が各々 CH である、項目 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

8. X_2 が、 $C-Y_{c2}-R_{c2}$ である、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

9. $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-O-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-O-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-NH-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-O-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-NH-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-シクロアルキル$ 、 $-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-シクロアルキル$ 、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-シクロアルキル$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-SO_2-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CONH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NHCO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-NH-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-O-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-SO_2-ヘテロシクロアル$

30

40

50

キル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-CO-アリール$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-CONH-アリール$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-NHCO-アリール$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-NH-アリール$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-O-アリール$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-SO_2-アリール$ 、 $-CONH-アリール$ 、 $-NHCO-アリール$ 、 $-NH-アリール$ 、 $-O-アリール$ 、 $-CO-アリール$ 、 $-SO_2-アリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-CO-ヘテロアリール$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-CONH-ヘテロアリール$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-NHCO-ヘテロアリール$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-NH-ヘテロアリール$ 、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-O-ヘテロアリール$ 、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ 、 $-SO_2-ヘテロアリール$ 、 $-CONH-ヘテロアリール$ 、 $-NHCO-ヘテロアリール$ 、 $-NH-ヘテロアリール$ 、 $-O-ヘテロアリール$ 、 $-CO-ヘテロアリール$ 及び $-SO_2-ヘテロアリール$ から選択され、アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、及び $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-ヘテロシクロアルキル)$

50

10

20

30

40

50

ル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-P (O) (C₁~5アルキル)
 (C₁~5アルキル)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル)
)、-P (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレ
 ン) -CN、- (C₁~5アルキレン) -OH、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アル
 キレン) -SH、- (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アル
 キレン) -S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O) (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S (O)₂ (C₁~5アルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) -S (O) (NH) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -S
 (O) (N (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -P
 (O) (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -P (O)
 (O (C₁~5アルキル)) (O (C₁~5アルキル))、- (C₁~5アルキレン) -P
 (O) (O (C₁~5アルキル)) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N
 H₂、- (C₁~5アルキレン) -NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン)
 -NH (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) (C
₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) (C₁~5ハロ
 アルキル)、- (C₁~5アルキレン) - (N-ヘテロシクロアルキル)、- (C₁~5
 アルキレン) -N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレ
 ン) -CO (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -CONH₂、- (C₁~5
 アルキレン) -CONH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -CON (C
₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -CO- (N-ヘテロ
 シクロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NHCO- (C₁~5アルキル)、- (C
₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) -CO- (C₁~5アルキル)、- (C₁
 ~5アルキレン) -NHCONH₂、- (C₁~5アルキレン) -NHCONH- (C₁~5
 アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NHCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アル
 キル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) CONH₂、- (C₁~5
 アルキレン) -N (C₁~5アルキル) CONH- (C₁~5アルキル)、及び- (C₁~
 5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル
) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、-C
 N、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O
 (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -OH、- (C₁~5アルキレン)
 -O (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -O (C₁~5ハロアルキル)、-
 SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、- (C₁~5アルキレ
 ン) -SH、- (C₁~5アルキレン) -S (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレ
 ン) -S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C
₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5
 ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NH₂、- (C₁~5
 アルキレン) -NH (C₁~5アルキル)、- (C₁~5アルキレン) -NH (C₁~5ハ
 ロアルキル)、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)
 、- (C₁~5アルキレン) -N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CO
 (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON
 (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から選択され、より好ましくは、ハロゲン、
 -CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、
 -O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-NH₂、-NH
 (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C
₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CO (C₁~
 5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5
 アルキル) (C₁~5アルキル) から選択される、項目8又は9に記載の化合物。

10

20

30

40

50

11. -Y_{c2}-R_{c2}が、- (C₀~3アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、-C
 ONH-ヘテロシクロアルキル、-NHCO-ヘテロシクロアルキル、-NH-ヘテロシ

クロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ $-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CN$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)_2(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(NH)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(O)(N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-P(O)(O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル}))(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-CO-(N-\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NHCON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CONH-(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5$

10

20

30

40

50

ハロアルキル)、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-SH$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim 5 \text{ アルキレン})-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択され、より好ましくは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される、項目 8 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

12. $Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -アリール、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 SH 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、項目 8 ～ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

13. $Y_{c2}-R_{c2}$ が、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール、好ましくは、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリール、より好ましくは、ヘテロシクロアルキルから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが、任意選択でハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 SH 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、項目 8 ～ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

14. $Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、置換されたアリールであり、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、フェニルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から選択される 1 つ以上の基によって置換されている、項目 8 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

15. $Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、置換されたヘテロアリールであり、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、イミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はインダゾリルであり、ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲ

50

ン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から選択される1つ以上の基によって置換されている、項目8～13のいずれか1つに記載の化合物。

16. $Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、置換されたヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、モルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであり、ヘテロシクロアルキルが、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目8～13のいずれか1つに記載の化合物。

17. $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、ピペラジニルであり、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、 CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) によって置換された（好ましくは N -置換された）ピペラジニル（好ましくは N -ピペラジニル）であり、より好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) で、好ましくは $-CON$ (CH_3)₂によって置換された（好ましくは N -置換された、好ましくは式(I)に示される環系に結合した N 原子とは異なる N 原子で）ピペラジニル（好ましくは N -ピペラジニル）である、項目16に記載の化合物。

18. $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、2-オキサスピロ[3. 5]ノナ-6-エン-7-イル、2-オキサスピロ[3. 5]ノナ-7-イル、2-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、9-オキサ-3-アザスピロ[5. 5]ウンデカ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタ-6-イル、1-オキサ-7-アザスピロ[3. 5]ノナ-7-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、6-オキサ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタ-2-イル、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、7-オキサ-3-アザビシクロ[3. 3. 0]オクタ-3-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 5]ノナ-6-イル、7-オキソ-3, 6, 8-トリアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-イル、3-ピロリノ[3, 4-c]ピラゾール-2-イル、3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタ-3-イル、又は2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-7-イルである、項目16に記載の化合物。

19. X_4 が、 $C-R_{c4}$ であり、 R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)-シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)-アリール及び $-(C_0 \sim 3$ アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 S ($C_1 \sim 5$

10

20

30

40

50

アルキル)、O(C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)、NH(C₁~5ハロアルキル)、N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH(C₁~5アルキル)、及びCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、O(C₁~5アルキル)、O(C₁~5ハロアルキル)、SH、S(C₁~5ハロアルキル)、S(C₁~5アルキル)、NH₂、NH(C₁~5アルキル)、NH(C₁~5ハロアルキル)、N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH(C₁~5アルキル)、及びCON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目1~16のいずれか1つに記載の化合物。

10

20. R_{c4}が、水素、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、-O-C₁~6アルキル、-S-C₁~6アルキル、-NH-C₁~6アルキル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、好ましくは、R_{c4}が、水素、ハロ、C₁~2アルキル、及びC₂~3アルキニルから選択され、より好ましくは、R_{c4}が、水素、ハロ、及びC₁~2アルキルから選択され、更により好ましくは、R_{c4}が、水素又はハロである、項目19に記載の化合物。

21. R_{c4}が、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-アリール及び-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-N(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目19に記載の化合物。

20

22. R_{c4}が、-(C₀~3アルキレン)-シクロアルキル、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクロアルキル、及び-(C₀~3アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、好ましくは、R_{c4}が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールから選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目19又は21に記載の化合物。

30

23. R_{c4}が、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O(C₁~5アルキル)、-O(C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S(C₁~5アルキル)、-S(C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)、-N(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)、-NH(C₁~5ハロアルキル)(C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~5アルキル)、及び-CON(C₁~5アルキル)(C₁~5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目21に記載の化合物。

40

24. R_{c4}が、-CH₂-シクロアルキル、-CH₂-ヘテロシクロアルキル、-CH₂-アリール及び-CH₂-ヘテロアリールから選択され、より好ましくは、R_{c4}が

50

、 $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、及び $-CH_2-$ ヘテロアリールから選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目19に記載の化合物。

25. R_{c4} が、ヘテロアリールであり、好ましくは、 R_{c4} が、イミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はインダゾリルであり、ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され得る、項目23に記載の化合物。

26. R_{c4} が、ヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、 R_{c4} が、モルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであり、ヘテロシクロアルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目23に記載の化合物。

27. R_{c4} がピペラジニルであり、好ましくは、 R_{c4} が、 $-CON(C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) で、好ましくは $-CON(CH_3)_2$ によって置換された（好ましくはN-置換された、好ましくは式(I)に示される環系に結合したN原子とは異なるN原子で）ピペラジニル（好ましくはN-ピペラジニル）である、項目26に記載の化合物。

28. R_{c4} がヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、 R_{c4} が、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル、2-オキサスピロ[3.5]ノナ-7-イル、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、9-オキサ-3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル、1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル、7-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-3-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナ-6-イル、7-オキソ-3,6,8-トリアザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-イル、3-ピロリノ[3,4-c]ピラゾール-2-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル、又は2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イルである、項目23に記載の化合物。

29. X_2 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 X_4 が $C-R_{c4}$ であり、 R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され；好ましくは、 R_{c4} が、水素及びハロから選択される、項目1~28のいずれか1つに記載の化合物。

30. X_4 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 X_2 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールから選択される基のいずれも含まない、項目 1～28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

31. X_2 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含み、 X_4 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを含む場合、 R_{c4} 及び $-Y_{c2}-R_{c2}$ は一緒になって、12 個以下の非水素原子、好ましくは 10 個以下の非水素原子を含む、項目 1～28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

32. X_5 が $C-R_{c5}$ であり、 R_{c5} が、水素、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $-O-C_1\sim 3$ アルキル、 $-S-C_1\sim 3$ アルキル、 $-NH-C_1\sim 3$ アルキル及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、好ましくは、 R_{c5} が水素、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択される、項目 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

33. Y_{r5} が、共有結合、 $C_1\sim 2$ アルキレン、 $-CO-(C_1\sim 2$ アルキレン)、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CO-$ 、 $-CONH-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CONH-$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-NHCO-$ 、 $-NH-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-NH-$ 、 $-O-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-O-$ 、 $SO_2-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) SO_2- 、 $-CONH-$ 、 $CON(C_1\sim 5$ アルキル) $-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-N(C_1\sim 5$ アルキル) $CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 及び SO_2- から選択される、項目 1～32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

34. R_{r5} が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、好ましくは、 R_{r5} が、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、 R_{r5} が、アリール及びヘテロアリールから選択され、最も好ましくは、 R_{r5} が、ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1\sim 5$ アルキル、 $C_1\sim 5$ ハロアルキル、 $O(C_1\sim 5$ アルキル)、 $O(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 $S(C_1\sim 5$ アルキル)、 $S(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 NH_2 、 $NH(C_1\sim 5$ アルキル)、 $NH(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $N(C_1\sim 5$ アルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)、 $N(C_1\sim 5$ ハロアルキル)($C_1\sim 5$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1\sim 5$ アルキル)、及び $CON(C_1\sim 5$ アルキル)($C_1\sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されている、項目 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

30

35. Y_{r5} が、共有結合、 $C_1\sim 2$ アルキレン、 $-CO-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CO-$ 、 $-CONH-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-CONH-$ 、 $-NHCO-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-NHCO-$ 、 $-NH-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-NH-$ 、 $-O-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-O-$ 、 $-SO_2-(C_1\sim 2$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1\sim 2$ アルキレン) SO_2- 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 及び $-SO_2-$ から選択される、項目 1～34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

36. R_4 が、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-CO-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-CO-$ シクロアルキル、 $-CONH-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-CONH-$ シクロアルキル、 $-NHCO-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-NHCO-$ シクロアルキル、 $-NH-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-NH-$ シクロアルキル、 $-O-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-O-$ シクロアルキル、 $-SO_2-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) SO_2- シクロアルキル、 $-CONH-$ シクロアルキル、 $-NHCO-$ シクロアルキル、 $-NH-$ シクロアルキル、 $-O-$ シクロアルキル、 $-CO-$ シクロアルキル、 $-SO_2-$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim 2$ アルキレン) $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-(C_0\sim 2$ アルキレン)

40

50

30

50

C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -NH-ヘテロアリール、-O- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -O-ヘテロアリール、-SO₂- (C₀~2アルキレン) -ヘテロアリール、- (C₀~2アルキレン) -SO₂-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロアリール、-NHCO-ヘテロアリール、-NH-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-CO-ヘテロアリール、及び-SO₂-ヘテロアリールから選択され、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目36に記載の化合物。

38. R₄が、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、C₂~12アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、好ましくは、R₄が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、R₄が、アリール、及びヘテロアリールから選択され、更により好ましくは、R₄が、ヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O (C₁~5アルキル)、O (C₁~5ハロアルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、S (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、NH (C₁~5ハロアルキル)、N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5アルキル)、及びCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、O (C₁~5アルキル)、O (C₁~5ハロアルキル)、SH、S (C₁~5アルキル)、S (C₁~5ハロアルキル)、NH₂、NH (C₁~5アルキル)、NH (C₁~5ハロアルキル)、N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、CONH₂、CONH (C₁~5アルキル)、及びCON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、項目1~32のいずれか1つに記載の化合物。

39. R₄が、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-O (C₁~5ハロアルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-S (C₁~5ハロアルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-NH (C₁~5ハロアルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5ハロアルキル) (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換された5員ヘテロアリールである、項目37又は38に記載の化合物。

40. 5員ヘテロアリールが、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、又は1, 3, 4-チアジアゾリルから選択され、好ましくは、5員ヘテロアリールが、1, 2, 4-チアジアゾリルであり、任意選択で、ハロゲン、-CN、-OH、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-SH、-S (C₁~5アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~5アルキル)、-N (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル)、-CONH₂、-CONH (C₁~5アルキル)、及び-CON (C₁~5アルキル) (C₁~5アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、好ましくは、任意選択で、C₁~5アルキル、C₁~5ハロアルキル、-O (C₁~5アルキル)、-SH、

—S (C₁～5アルキル) によって置換され、より好ましくは、任意選択で、C₁～5アルキル、C₁～5ハロアルキルによって置換され、更により好ましくは、任意選択で、C₁～5ハロアルキルによって置換され、好ましくは、—CH₂F、—CHF₂及びCF₃から選択され、最も好ましくは、任意選択で、—CHF₂によって置換されている、項目39に記載の化合物。

41. 項目1～40のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

42. 治療に使用するための、項目1～40のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は項目41に記載の医薬組成物。

43. PARG活性が関与する疾患又は障害を治療する方法において使用するための、項目42に記載の使用するための化合物又は使用するための医薬組成物。

44. 増殖性障害を治療する方法において使用するための、項目42に記載の使用するための化合物又は使用するための医薬組成物。

45. 増殖性障害が、癌、好ましくはヒト癌である、項目44に記載の使用するための化合物又は使用するための医薬組成物。

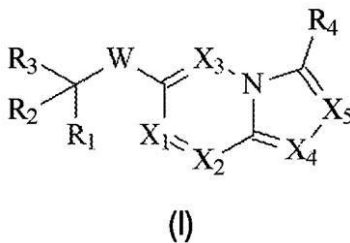
【1957】

本発明の更なる実施形態は、以下の番号付けされた段落において開示される。

1. 式(I)の化合物：

【1958】

【化420】



【1959】

若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される結晶形、薬学的に許容される塩又はこれらのプロドラッグであって、

R₁が、水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ホルミル、(C₁～2)アルキル、(C₂)アルケニル、(C₂)アルキニル及び(C₁～2)ハロアルキルからなる群から選択され；

R₂及びR₃が、各々独立して、(C₁～2)アルキル若しくは(C₁～2)ハロアルキルであるか、又はR₂及びR₃が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成し；

Wが、—NHS(O)_y—、—S(O)_yNH—、—NHS(O)(NH)—、—NHS(O)(NCH₃)—、—S(O)(NH)—NH—、—S(O)(NCH₃)—NH—から選択され、yが1又は2であり；

X₁及びX₃が、独立して、N、CH、及びCFからなる群から選択され；

X₂が、N又はC—Y_{c2}—R_{c2}であり、

Y_{c2}が、共有結合、C₁～5アルキレン、C₂～5アルケニレン、及びC₂～5アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンが、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O(C₁～5アルキル)、SH、S(C₁～5アルキル)、NH₂、NH(C₁～5アルキル)、及びN(C₁～5アルキル)(C₁～5アルキル)から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、更に、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンに含まれる1つ以上の—CH₂—単位が、各々任意選択で、—O—、NH—、N(C₁～5アルキル)—、CO—、S—、—SO—、及びSO₂—から独立して

選択される基によって置換され、

R_{c2} が、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され；

X_4 が、 N 又は $C-R_{c4}$ であり、

R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル) $_2$ 、 $-CO-$ ($C_1 \sim 6$ ハロアルキル)、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -アリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -アリール、 $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -アリール、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロアリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロアリール及び $-CO-$ ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロアリールから選択され、

アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され；

X_5 が、 N 又は $C-R_{c5}$ であり、

R_{c5} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル)

) 及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され;

R_4 が、 $Y_{r5} - R_{r5}$ であり、

Y_{r5} が、共有結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim 4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim 4$ アルキニレンから選択され、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンが、各々任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) SH、S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) NH_2 、NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、更にアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンに含まれる1つ以上の $-CH_2-$ 単位が、各々任意選択で、 $-O-$ 、 $NH-$ 、N ($C_1 \sim 5$ アルキル) $-$ 、 $CO-$ 、 $-COO-$ 、 $S-$ 、 $-SO-$ 、及び SO_2- から独立して選択される基によって置換され、

10

R_{r5} が、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、化合物。

20

2. R_1 がシアノである、パラグラフ1に記載の化合物。

3. R_2 及び R_3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成する、パラグラフ1又は2に記載の化合物。

30

4. W が、 $-NHS(O)_2-$ である、パラグラフ1～3のいずれか1つに記載の化合物。

5. X_1 及び X_3 が各々 CH である、パラグラフ1～4のいずれか1つに記載の化合物。

6. X_2 が、 $C-Y_{c2}-R_{c2}$ であり、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-O-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_1 \sim 12$ アルキル、 $-O-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-NH-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_2 \sim 12$ アルケニル、 $-O-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-NH-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-N(C_1 \sim 5$ アルキル) $-C_2 \sim 12$ アルキニル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-CO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CO-シクロアルキル$ 、 $-CONH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-O-シクロアルキル$ 、 $SO_2-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $SO_2-シクロアルキル$ 、 $-CONH-シクロアルキル$ 、 $-NHCO-シクロアルキル$ 、 $-NH-シクロアルキル$ 、 $-O-シクロアルキル$ 、 $-CO-シクロアルキル$ 、 $SO_2-シクロアルキル$ 、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) $-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-CO-(C$

40

50

$0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - シクロアルキル、SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ヘテロシクロアルキル、- CO - ヘテロシクロアルキル、SO₂ - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - アリール、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - アリール、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - アリール、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - アリール、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - アリール、SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) SO₂ - アリール、- CONH - アリール、- NHCO - アリール、- NH - アリール、- O - アリール、- CO - アリール、SO₂ - アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロアリール、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - ヘテロアリール、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - ヘテロアリール、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - O - ヘテロアリール、SO₂ - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) SO₂ - ヘテロアリール、- CONH - ヘテロアリール、- NHCO - ヘテロアリール、- NH - ヘテロアリール、- O - ヘテロアリール、- CO - ヘテロアリール及び SO₂ - ヘテロアリールから選択され、アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、- $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、SH、S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、NH₂、NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、CONH₂、CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、CN、OH、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、O ($C_1 \sim 5$ アルキル)、O ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、SH、S ($C_1 \sim 5$ アルキル)、S ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、NH₂、NH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、NH ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、N ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、N ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、- CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、CONH₂、CONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び CON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、

好ましくは、- Y_{c2} - R_{c2} が、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- CO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CO - ヘテロシクロアルキル、- CONH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - CONH - ヘテロシクロアルキル、- NHCO - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NHCO - ヘテロシクロアルキル、- NH - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - ヘテロシクロアルキル、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - NH - ヘテロシクロアルキル、- O - ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -

ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-$ シクロアルキル、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NHCO-$ アリール、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-$ アリール、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-$ アリール、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-SO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-CO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

より好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $-CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

更により好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ アリール、及び $-(C_0 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ ヘテロアリールから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$

、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

更により好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール、好ましくは、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリール、より好ましくは、ヘテロシクロアルキルから選択され、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、パラグラフ1～5のいずれか1つに記載の化合物。

7. $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、置換されたアリールであり、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、フェニルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、ヘテロアリールによって置換され、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、イミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はインダゾリルであり、ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換され、

又は $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、任意選択で、置換されたヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、モルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル、又はピペラジニルであり、ヘテロシクロアルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される1つ以上の基によって置換されている、パラグラフ6に記載の化合物。

8. $-Y_{c2}-R_{c2}$ がピペラジニルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)

、 $-CO$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び
 $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の
 基によって置換され、好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、ピペラジニル (好ましくは、 N -
 ピペラジニル) であり、任意選択で、 CO ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-C$
 ONH ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) に
 よって置換 (好ましくは、 N -置換) され、より好ましくは、 $-Y_{c2}-R_{c2}$ が、 $-C$
 ON ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) で、好ましくは、 $-CON(CH_3)_2$ に
 よって置換された (好ましくは N -置換された、好ましくは式 (I) に示される環系に結
 合した N 原子とは異なる N 原子で) ピペラジニル (好ましくは N -ピペラジニル) である
 、パラグラフ 6 又は 7 に記載の化合物。

10

9. X_4 が $C-R_{c4}$ であり、 R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アル
 キニル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキル、
 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキ
 レン) -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 3$ アルキレン) -アリール及び $-(C_0 \sim 3$
 アルキレン) -ヘテロアリールから選択され、アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $-C$
 N 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$
 ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アル
 キル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル
)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$
 アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して
 選択される 1 つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア
 リール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキ
 ル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、
 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$
 ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$
 アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、
 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル
) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、

20

好ましくは、 R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-O-C$
 $1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロ
 アルキルから選択され、好ましくは、 R_{c4} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、及び C
 $2 \sim 3$ アルキニルから選択され、より好ましくは、 R_{c4} が、水素、ハロ、及び $C_1 \sim 2$ ア
 ルキルから選択され、更により好ましくは、 R_{c4} が水素又はハロである、パラグラフ 1
 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

11. X_5 が、 $C-R_{c5}$ であり、 R_{c5} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-O-C$
 $1 \sim 3$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロ
 アルキルから選択され、好ましくは、 R_{c5} が、水素、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び C
 $1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される、パラグラフ 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物
 。

12. R_4 が、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 2$ アル
 キレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) - CO -シクロアルキル、 $-CO$
 $NH-(C_0 \sim 2$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) - $CONH$
 -シクロアルキル、 $-NHCO-(C_0 \sim 2$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim$
 2 アルキレン) - $NHCO$ -シクロアルキル、 $-NH-(C_0 \sim 2$ アルキレン) -シクロ
 アルキル、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) - NH -シクロアルキル、 $-O-(C_0 \sim 2$ アルキ
 レン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) - O -シクロアルキル、 $SO_2-($
 $C_0 \sim 2$ アルキレン) -シクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2$ アルキレン) SO_2 -シクロアル
 キル、 $-CONH$ -シクロアルキル、 $-NHCO$ -シクロアルキル、 $-NH$ -シクロアル
 キル、 $-O$ -シクロアルキル、 $-CO$ -シクロアルキル、 SO_2 -シクロアルキル、 $-($
 $C_0 \sim 2$ アルキレン) -ヘテロシクロアルキル、 $-CO-(C_0 \sim 2$ アルキレン) -ヘテ

40

50

ロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$
 $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CO$
 $NH-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアル
 キル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ $(C_0 \sim$
 $2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NH-$ ヘテロシク
 ロアルキル、 $-O-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アル$
 $キレン)-O-$ ヘテロシクロアルキル、 SO_2- $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクロ
 アルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})SO_2-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテ
 ロシクロアルキル、 $-NHCO-$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-$ ヘテロシクロアルキル
 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクロアルキル、 SO_2- ヘテロシクロ
 アルキル、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-CO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ア
 リール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレ$
 $ン)-$ アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ $(C_0$
 $\sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NHCO-$ アリール、 $-NH$
 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NH-$ アリール、 $-$
 $O-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-O-$ アリール、 S
 O_2- $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})SO_2-$ アリール、
 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-$
 $CO-$ アリール、 SO_2- アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-C$
 $O-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CO-$ ヘテ
 ロアリール、 $-CONH-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アル$
 $キレン)-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロア
 リール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ $(C_0 \sim 2 \text{ ア$
 $ルキレン)$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$
 $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-O-$ ヘテロアリー
 ル、 SO_2- $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})SO_2-$
 ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$
 ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、及び SO_2- ヘテロ
 アリールから選択され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロア
 リールが、任意選択で、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキ
 ル、 $O(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $O(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 SH 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$
 、 $S(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim 5 \text{ ハロ$
 $アルキル)$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ ハロアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、及び $CON(C_1 \sim$
 $5 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim 5 \text{ アルキル})$ から独立して選択される1つ以上の基によって置換さ
 れ、

好ましくは、 R_4 が、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ アリール、 $-CO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキ$
 $レン)-$ アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CO-$ アリール、 $-CONH-$ $(C_0 \sim$
 $2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$
 $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NHCO-$ アリー
 ル、 $-NH-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NH-$ ア
 リール、 $-O-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-O-$ ア
 リール、 $-SO_2-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-SO$
 $2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-NHCO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、 $-O$
 $-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-$ アリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテ
 ロアリール、 $-CO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレ$
 $ン)-CO-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、
 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキ$
 $レン)-$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-N$
 $H-$ $(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim 2 \text{ アルキレン})-NH-$ ヘテ

ロアリール、 $-O-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-$ ヘテロアリール、 $-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-O-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-$ ヘテロアリール、 $-$ ($C_0 \sim 2$ アルキレン) $-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、 $-NHCO-$ ヘテロアリール、 $-NH-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択され、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、

又は R_4 が、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、好ましくは、 R_4 が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、 R_4 が、アリール、及びヘテロアリールから選択され、更により好ましくは、 R_4 がヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、又はアルキニルが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 SH 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、

好ましくは、 R_4 が 5 員ヘテロアリールであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ ハロアルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、5 員ヘテロアリールが、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、又は 1, 3, 4-チアジアゾリルから選択され、好ましくは、5 員ヘテロアリールが、1, 2, 4-チアジアゾリルであり、任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、及び $-CON$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) ($C_1 \sim 5$ アルキル) から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換され、好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキル、 $-O$ ($C_1 \sim 5$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim 5$ アルキル) によって置換され、より好ましくは、任意選択で、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 5$ ハロアルキルによって置換され、更により好ましくは、任意選択で、 C_1

10

20

30

40

50

～₅ハロアルキルによって置換され、好ましくは、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及び CF_3 から選択され、最も好ましくは、任意選択で、 $-CHF_2$ によって置換されている、パラグラフ1～11のいずれか1つに記載の化合物。

13. パラグラフ1～12のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

14. 治療に使用するための、パラグラフ1～12のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又はパラグラフ13に記載の医薬組成物。

15. PARG活性が関与する疾患若しくは障害を治療する方法において使用するための、又は増殖性障害を治療する方法において使用するための、パラグラフ14に記載の使用のための化合物又は医薬組成物であって、好ましくは、増殖性障害が癌、好ましくはヒト癌である化合物又は医薬組成物。

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00
ADD.

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

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/233411 A1 (BLEICH MATTHEW [US] ET AL) 1 August 2019 (2019-08-01) paragraph [0404]; claims; examples -----	1, 2, 9-12, 18, 29-34
A	WO 2009/050183 A2 (NOVARTIS AG [CH]; SHAW DUNCAN [GB] ET AL.) 23 April 2009 (2009-04-23) claims 1, 7, 8, 10, 12; table 2; compounds 2.49, 2.50 -----	1-40
A	WO 2021/055744 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES INC [US]) 25 March 2021 (2021-03-25) cited in the application claims 1-35 ----- -/--	1-40

X See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2023

Date of mailing of the international search report

06/02/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer _____

Bevss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/077470

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/092326 A1 (CANCER REC TECH LTD [GB]) 16 June 2016 (2016-06-16) cited in the application claims 1-26 -----	1-40

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/077470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2019233411 A1	01-08-2019	AR 114236 A1	05-08-2020
		AU 2019212969 A1	13-08-2020
		BR 112020015396 A2	08-12-2020
		CA 3089769 A1	01-08-2019
		CN 111867581 A	30-10-2020
		EP 3746071 A1	09-12-2020
		IL 276147 A	30-09-2020
		JP 2021512078 A	13-05-2021
		KR 20200115620 A	07-10-2020
		RU 2020128586 A	03-03-2022
		SG 11202006832Y A	28-08-2020
		TW 201940481 A	16-10-2019
		US 2019233411 A1	01-08-2019
		US 2021040083 A1	11-02-2021
		WO 2019148136 A1	01-08-2019
WO 2009050183 A2	23-04-2009	AR 068877 A1	09-12-2009
		AU 2008313773 A1	23-04-2009
		BR PI0817434 A2	16-06-2015
		CA 2703037 A1	23-04-2009
		CL 2008003056 A1	31-07-2009
		CN 101827844 A	08-09-2010
		CO 6270321 A2	20-04-2011
		EA 201000615 A1	30-12-2010
		EP 2212323 A2	04-08-2010
		ES 2393430 T3	21-12-2012
		JP 5456681 B2	02-04-2014
		JP 2011500623 A	06-01-2011
		KR 20100076022 A	05-07-2010
		MA 31766 B1	01-10-2010
		PE 20091383 A1	17-10-2009
		PL 2212323 T3	31-01-2013
		PT 2212323 E	27-11-2012
		TN 2010000167 A1	11-11-2011
		TW 200922570 A	01-06-2009
		US 2010210641 A1	19-08-2010
WO 2021055744 A1	25-03-2021	WO 2009050183 A2	23-04-2009
		ZA 201002334 B	30-03-2011
		AU 2020348489 A1	05-05-2022
		BR 112022004624 A2	31-05-2022
		CA 3147493 A1	25-03-2021
		CN 114555593 A	27-05-2022
		EP 4031249 A1	27-07-2022
		IL 291436 A	01-05-2022
		JP 2022548690 A	21-11-2022
		KR 20220066922 A	24-05-2022
		TW 202120501 A	01-06-2021
		US 2022389003 A1	08-12-2022
WO 2016092326 A1	16-06-2016	WO 2021055744 A1	25-03-2021
		AU 2015359082 A1	29-06-2017
		BR 112017012402 A2	26-12-2017
		CA 2969296 A1	16-06-2016
		CN 107207467 A	26-09-2017
		EP 3230273 A1	18-10-2017
		JP 2017537137 A	14-12-2017
		KR 20170093967 A	16-08-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/077470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		MA 41140 A	17-10-2017
		RU 2017124425 A	14-01-2019
		SG 11201704686U A	28-07-2017
		US 2018016242 A1	18-01-2018
		WO 2016092326 A1	16-06-2016
		ZA 201704382 B	25-09-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
	A 6 1 K 31/496	
	C 0 7 D 519/00	3 0 1
(32)優先日	令和3年12月22日(2021.12.22)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	
(31)優先権主張番号	63/321,955	
(32)優先日	令和4年3月21日(2022.3.21)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	
(31)優先権主張番号	63/390,855	
(32)優先日	令和4年7月20日(2022.7.20)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,D E,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,T M,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW	

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- 弁理士 田村 弥栄子
- (74)代理人 100174296
- 弁理士 當麻 博文
- (74)代理人 100137729
- 弁理士 赤井 厚子
- (74)代理人 100152308
- 弁理士 中 正道
- (74)代理人 100201558
- 弁理士 亀井 恵二郎
- (74)代理人 100118371
- 弁理士 ▲駒▼谷 剛志
- (72)発明者 ルーキング、ウルリヒ
- ドイツ連邦共和国、1 0 3 1 7 ベルリン、パウラーフルストーシュトラッセ 2
- (72)発明者 ゴウトパウルス、アンドレアス
- アメリカ合衆国、0 2 1 1 6 マサチューセッツ州、ボストン、ファイエット ストリート 2 0、
- ユニット ナンバー 2
- (72)発明者 ティアン、ジン
- 中華人民共和国、4 3 0 0 7 5 フーペイ、ウーハン イースト レイク ハイテク ディベロップ
- メント ゾーン、ガオシン ロード ナンバー. 6 6 6、ウーシー アップ テック (ウーハン) カ
- ンパニー、リミテッド
- (72)発明者 ソティリウ、ソティリオス
- スイス連邦、4 1 5 3 ライナッハ ビーエル、シュトッケッカーシュトラッセ 4
- (72)発明者 イアコヴィーノ、ルカ

スイス連邦、4 3 1 0 ラインフェルデン、バースラーシュトラッセ 4 8
(72)発明者 フロイデンマン、アリョーナ
スイス連邦、4 1 2 5 リーエン、ヘルンリウアレー 6 9
(72)発明者 ケロール、オリヴィエ
フランス共和国、6 8 3 0 0 サン ルイ、アヴェニュー デ ラ マルヌ 1 6
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZC20