

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6573614号
(P6573614)

(45) 発行日 令和1年9月11日 (2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日 (2019.8.23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)
 C O 7 D 487/04 (2006.01)
 C O 7 D 498/04 (2006.01)
 C O 7 D 519/00 (2006.01)
 C O 7 D 513/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 5 E
 C O 7 D 471/04 C S P
 C O 7 D 487/04 1 3 8
 C O 7 D 487/04 1 4 4
 C O 7 D 498/04 1 1 2 Q

請求項の数 20 (全 228 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-537495 (P2016-537495)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月8日 (2014.12.8)
 (65) 公表番号 特表2016-539967 (P2016-539967A)
 (43) 公表日 平成28年12月22日 (2016.12.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/076880
 (87) 国際公開番号 W02015/086525
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 審査請求日 平成29年11月21日 (2017.11.21)
 (31) 優先権主張番号 1321728.6
 (32) 優先日 平成25年12月9日 (2013.12.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

前置審査

(73) 特許権者 514232085
 ユーシービー バイオファルマ エスピー
 アールエル
 ベルギー国 1 O 7 O ブリュッセル ア
 レ デ ラ レシエルシエ 6 O
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 アリグザンダー、リッキ ピーター
 イギリス国、パークシャー、スラウ、パス
 ロード 2 O 8、ユセベ セルテック、
 アイピーディー
 (72) 発明者 カルミアーノ、マーク、ダニエル
 イギリス国、パークシャー、スラウ、パス
 ロード 2 O 8、ユセベ セルテック、
 アイピーディー

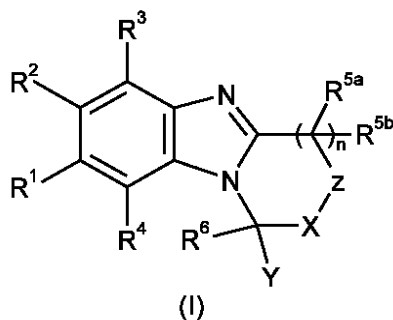
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T N F 活性のモジュレーターとしての縮合三環式ベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩
 【化 1】



(式中、

n は、0 又は 1 に等しい整数を表し、

X は、メチレン、- S (O)、酸素又は硫黄を表し、

Z は、共有結合、酸素、硫黄、NH、NCH₃、N- (SO₂) -CH₃、N- (CO)
) -CH₃ 又は N- (CO) -O-CH₃ を表し、

Y は、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも、ハロゲン、シアノ

、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルオキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、アリールアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルから選択される1つ、2つ又は3つの置換基により場合によって置換されていてもよく、

10

R^1 は、アリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキルヘテロアリール、又は($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキルヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C \sim 6$ アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、ヘテロアリール、オキソ、カルボキシ、(シアノ) $C_1 \sim 6$ アルキル、(ハロ) $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノスルホニル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキルスルホニル及びヒドロキシ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルから選択される1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

20

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又は場合によって $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルより置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

R^3 及び R^4 は、水素、ハロゲン、又は $C_1 \sim 6$ アルキルを独立に表し、

R^{5a} 及び R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、又はシアノ；又は $-NR^b R^c$ 、 $-NR^c C(O) R^d$ 、 $-(CO) NR^c R^d$ 、 $-NHS(O)_2 R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d) R^a$ 、 $-S(O)_2 (N-R^d)$ 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、 $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、又はヘテロアリールを独立に表し、それらの基のいずれも、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル($C_1 \sim 6$) アルキル、ジ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、オキソ、及びカルボキシから選択される1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは

30

R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒になったとき、カルボニル、チオカルボニル又は $-C=N-OH$ を表し、

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルを表し、

R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim 6$) アルキル又はヘテロアリール($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ及び2-オキソ-1-ピロリジニルから選択される1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

40

R^b は、水素；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル又は $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、ジ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ及び $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノから選択される1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^c は、水素；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロア

50

ルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル及び $C_2 \sim 6$ アルコシカルボニルから選択される 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

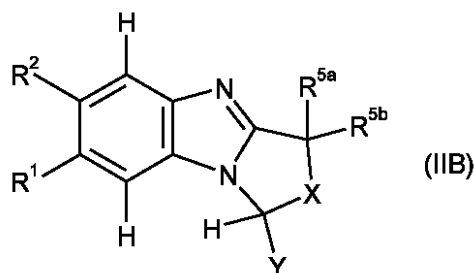
R^d は、水素；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシ及びジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノから選択される 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールを表し、いずれの基も 1 つ又は複数の $C_1 \sim 6$ アルキル基により場合によって置換されていてもよい。

【請求項 2】

以下の式 (I I B) により表される、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化 2】



(式中、

R^1 は、アリール、ヘテロアリール又は ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれもハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、ヘテロアリール、オキソ、カルボキシ、(シアノ) $C_1 \sim 6$ アルキル、(ハロ) $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノスルホニル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキルスルホニル及びヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルから選択される 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

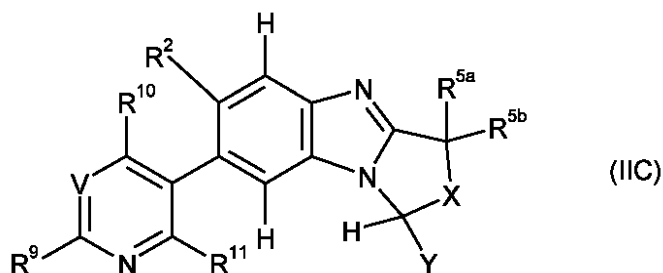
R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ若しくはトリフルオロメチル、又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

X 、 Y 、 R^2 及び R^{5a} は、請求項 1 に記載されている通りである。

【請求項 3】

以下の式 (I I C) により表される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化 3】



(式中、

V は、 $C-R^{12}$ 又は N を表し、

R^9 が水素、ヒドロキシ、オキソ又はカルボキシ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、（ヒドロキシ） $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、（ $C_1 \sim 6$ ）アルキルスルホニル（ $C_1 \sim 6$ ）アルキル、（ $C_1 \sim 6$ ）アルキルスルホキシミニルを表し、それらの基のいずれもハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、オキソ及びカルボキシから選択される1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^{10} 及び R^{11} は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $-NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを独立に表し、

R^{12} は、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

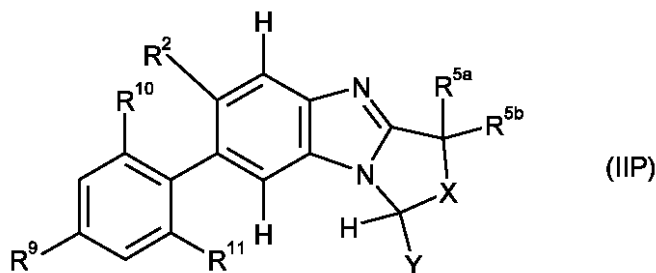
R^{5b} は、請求項2に記載されている通りであり、

X 、 Y 、 R^2 、 R^{5a} 、 R^a 、 R^b 及び R^c は、請求項1に記載されている通りである）。

【請求項4】

以下の式（IIP）により表される請求項2に記載の化合物、若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化4】



（式中、

X は、請求項1に記載されている通りであり、

Y 、 R^2 、 R^{5a} 及び R^{5b} は、請求項2に記載されている通りであり、

R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、請求項3に記載されている通りである）。

【請求項5】

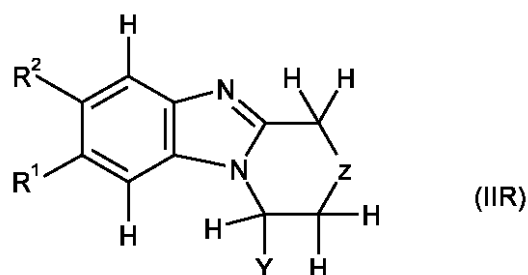
R^{5a} が水素又はヒドロキシを表し、

R^{5b} が水素又はメチルを表す、請求項1から4までのいずれか一項に記載の化合物、若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

以下の式（IIR）により表される請求項1に記載の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化5】



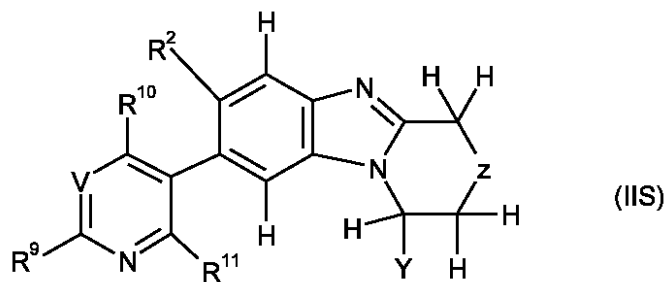
（式中、

Z 、 Y 、 R^1 及び R^2 は、請求項1に記載の通りである）。

【請求項7】

以下の式 (IIS) により表される請求項 6 に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化 6】



10

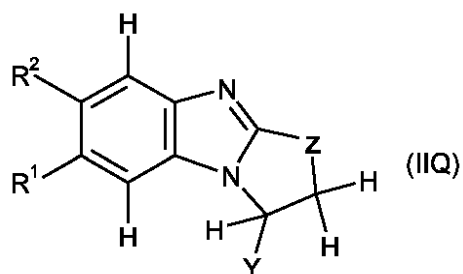
(式中、

Z、Yおよび R^2 は、請求項 1 に記載の通りであり、
 V 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、請求項 3 に記載の通りである)。

【請求項 8】

以下の式 (IIQ) により表される請求項 1 に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩

【化 7】



20

(式中、

Z、Y、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 に記載の通りである)。

30

【請求項 9】

X がメチレン基を表す、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Y がクロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメトキシ及びジフルオロメトキシから選択される 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよいフェニルを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^2 が水素又はハロゲンを表す、請求項 1 から 10 までのいずれか一項に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

R^a は、場合によってヒドロキシ、メトキシ、オキソ及び 2-オキソ-1-ピロリジニルから選択される 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換された C_{1-6} アルキルを表し、

R^b は、水素又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルを表し、

R^d は、水素又は C_{1-6} アルキルを表す、

請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 13】

治療における使用のための、請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物、若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩を含む、TNF α 機能のモジュレーター。

【請求項 14】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防における使用のための、請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物、若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩を含む、TNF α 機能のモジュレーター。

【請求項 15】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防における使用のための、請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩を含む、TNF α 機能のモジュレーター。

10

【請求項 16】

請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 17】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防のための請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

20

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防のための請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防用の医薬品の製造のための、請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 20】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防用の医薬品の製造のための、請求項 1～12 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一群の縮合三環式ベンゾイミダゾール誘導体及び治療におけるそれらの使用に関する。より詳細には、本発明は、薬理学的に活性な置換縮合ベンゾイミダゾール誘導体に関する。特に、本発明は、ジヒドロ-1H-イミダゾ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、ジヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] ベンゾイミダゾール及びジヒドロチアゾロ [3, 4-a] ベンゾイミダゾールに関する。

40

【背景技術】

【0002】

これらの化合物は、TNF α のシグナル伝達のモジュレーターであり、したがって、とりわけ、有害な炎症性及び自己免疫性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害の処置における医薬品として有益である。

【0003】

TNF α は、細胞生存及び細胞死を調節する主要な機能を共有するタンパク質の腫瘍壊

50

死因子 (TNF) スーパーファミリーの原型的メンバーである。TNF スーパーファミリーのすべての公知のメンバーに共通の1つの構造上の特徴は、特定のTNF スーパーファミリー受容体に結合し、活性化する三量体複合体の形成である。例として、TNF α は、可溶性及び膜貫通の形態で存在し、異なる機能エンドポイントを有する、TNFR1及びTNFR2として公知の2つの受容体を介してシグナルを伝達する。

【0004】

TNF α 活性をモジュレートすることができる様々な製品が既に市販されている。すべてが、関節リウマチ及びクローン病などの炎症性及び自己免疫性障害の処置に対して承認済みである。すべての現在承認済みの製品は、高分子であり、ヒトTNF α のその受容体への結合を阻害することによって作用する。一般的な高分子TNF α 阻害剤としては、抗TNF α 抗体及び可溶性TNF α 受容体融合タンパク質が挙げられる。市販の抗TNF α 抗体の例としては、アダリムマブ (Humira (登録商標)) 及びゴリムマブ (Simponi (登録商標)) などの完全ヒト抗体、インフリキシマブ (Remicade (登録商標)) などのキメラ抗体、並びにセルトリズマブペゴル (Cimzia (登録商標)) などのペグ化Fab'断片などがある。市販の可溶性TNF α 受容体融合タンパク質の例は、エタネルセプト (Enbrel (登録商標)) である。

【0005】

TNF α 自体を含む、TNFスーパーファミリーメンバーは、医学的に著しく重要な一連の状態において役割を果たすと考えられている様々な生理学的及び病理学的機能に関与している (例えば、M. G. Tansey & D. E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14巻、1082~1088頁、及びF. S. Carneiroら、J. Sexual Medicine, 2010、7巻、3823~3834頁参照)。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明による化合物は、ヒトTNF α 活性の強力なモジュレーターであり、したがって、ヒトの様々な病気の処置及び／又は予防に有益である。これらの病気は、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害を含む。

【0007】

さらに、本発明による化合物は、新規生物学的試験の開発及び新規薬剤の探索に用いる薬理学的基準として有用であり得る。したがって、一実施形態において、本発明の化合物は、薬理学的に活性な化合物を検出するためのアッセイにおける放射性配位子として有用であり得る。代替実施形態において、本発明の特定の化合物は、薬理学的に活性な化合物を検出するためのアッセイ (例えば、蛍光偏光アッセイ) に用いることができる蛍光コンジュゲートを得るために発蛍光団に結合させるのに有用であり得る。

【0008】

同時係属国際特許出願国際公開第2013/186229号 (2013年12月19日公開)、国際公開第2014/009295号 (2014年1月16日公開) 及び国際公開第2014/009296号 (これも2014年1月16日公開) は、ヒトTNF α 活性のモジュレーターである縮合イミダゾール誘導体を記載している。

【0009】

しかし、現在までに利用可能な従来技術のいずれも、本発明により提供するような精密な構造クラスの縮合ベンゾイミダゾール誘導体を開示又は提案していない。本発明による化合物は、本明細書で述べる蛍光偏光アッセイで試験するとき、TNF α への蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。実際、当アッセイで試験するとき、本発明の化合物は、50 μ M以下、一般的に20 μ M以下、通常5 μ M以下、一般的に1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下のIC₅₀値を示す (当業者は、より低いIC₅₀値がより活性の高い化合物を意味することを十分に理

解するであろう)。

【0010】

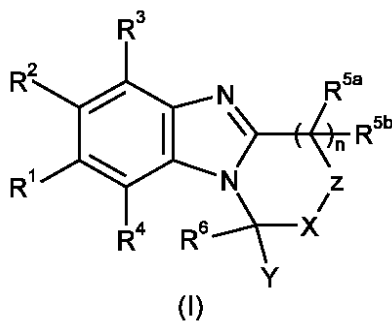
本発明による特定の化合物は、HEK-Blue (商標) CD40Lとして公知の市販のHEK-293由来のレポーター細胞系におけるTNF α の活性を強力に中和する。これは、5つのNF- κ B結合部位に融合させたIFN β 最小プロモーターの制御下でSEAP (分泌胚アルカリホスファターゼ) を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNF α によって濃度依存的に刺激される。本明細書でレポーター遺伝子アッセイとも呼ぶ、HEK-293バイオアッセイで試験するとき、本発明による特定の化合物は、50 μ M以下、一般的に20 μ M以下、通常5 μ M以下、一般的に1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下のIC₅₀値を示す (先のように、当業者は、より低いIC₅₀値がより活性の高い化合物を意味することを十分に理解するであろう)。

10

【0011】

本発明は、以下の式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【化1】



20

(式中、

nは、0又は1に等しい整数を表し、

X及びZは、共有結合、又はヘテロ原子、又はカルボニル、又はS(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(N-R^d)、-NC(O)-R^d、-N(CO)-OR^d、-NS(O)₂R^d若しくは-N(R^d)、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状C₁~4アルキレン鎖を独立に表し、

30

Yは、C₃~7シクロアルキル、アリール、C₃~7ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R¹及びR²は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-OR^a、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SF₅、-NR^bR^c、-NR^cCOR^d、-NR^cCO₂R^d、-NHCONR^bR^c、-NR^cSO₂R^e、-N(SO₂R^e)₂、-NH₂SO₂NR^bR^c、-COR^d、-CO₂R^d、-CONR^bR^c、-CON(OR^a)R^b、-SO₂NR^bR^c、又は-S(O)(N-R^d)R^a；又はC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7シクロアルケニル、C₃~7シクロアルキル(C₁~6)アルキル、アリール、アリール(C₁~6)アルキル、C₃~7ヘテロシクロアルキル、C₃~7ヘテロシクロアルキル(C₁~6)アルキル、C₃~7ヘテロシクロアルケニル、C₄~9ヘテロビシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~6)アルキル、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル(C₁~6)アルキル-アリール、ヘテロアリール(C₃~7)ヘテロシクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキル-ヘテロアリール、(C₄~7)シクロアルケニル-ヘテロアリール、(C₄~9)ビシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)

40

50

ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール-、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は($C_4 \sim 9$)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^3 及び R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又は $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 若しくは $-SO_2R^a$ 、又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを独立に表し、

R^{5a} 及び R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル若しくはシアノ；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)R^a$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 若しくは $-O(CO)-R^d$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールを独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にになったとき、カルボニル、チオカルボニル又は $-C=N-OH$ を表し、

R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル若しくはシアノ；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)R^a$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)-OR^d$ 、若しくは $-O(CO)-R^d$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは R^6 及び Y は、それらが結合している炭素と一緒にになって、1つ又は複数の置換基により場合によって置換された、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^b 及び R^c は、水素若しくはトリフルオロメチル、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは

R^b 及び R^c は、それらの両方が結合している窒素原子と一緒にになったとき、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモモルホリン-4-イル、ホモピペラジン-1-イル、(イミノ)(オキシ)チアジナン-4-イル、(オキシ)チアジナン-4-イル又は(ジオキシ)チアジナン-4-イルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^d は、水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0012】

本発明はまた、治療における使用のための上文で定義した式 (I) の化合物若しくはそ

10

20

30

40

50

のN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0013】

本発明はまた、TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防における使用のための上文で定義した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0014】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置に有用な医薬品の製造のための上文で定義した式(I)の化合物、又はそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

【0015】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防における使用のための上文で定義した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0016】

本発明はまた、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文で定義した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防の方法を提供する。

20

【0017】

別の態様において、本発明は、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文で定義した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防の方法を提供する。

30

【0018】

上記の式(I)の化合物における基のいずれも場合によって置換されていると述べられている場合、この基は、非置換であるか、又は1つ若しくは複数の置換基により置換されていてもよい。一般的に、そのような基は、非置換であるか、又は1つ若しくは2つの置換基により置換される。

【0019】

医薬に使用するために、式(I)の化合物の塩は、薬学的に許容される塩であるものとする。しかし、他の塩は、本発明で用いる化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の製造に有用であり得る。薬学的に許容される塩の選択及び製造の基礎となる標準的原則は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use、P. H. Stahl & C. G. Wermuth編、Wiley-VCH、2002に記載されている。本発明で用いる化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、本発明で用いる化合物の溶液を、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸又はリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することにより形成させることができる酸付加塩を含む。さらに、本発明で用いる化合物が酸性部分、例えば、カルボキシを有する場合、その適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、並びに適切な有機配位子により形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩及びメグルミン塩を含み得る。

40

50

【0020】

本発明は、その範囲内に上記の式（I）の化合物の溶媒和物を含む。そのような溶媒和物は、一般的な有機溶媒、例えば、ベンゼン若しくはトルエンなどの炭化水素溶媒、クロロホルム若しくはジクロロメタンなどの塩素化溶媒、メタノール、エタノール若しくはイソプロパノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒、又は酢酸エチルなどのエステル溶媒を用いて形成させることができる。或いは、式（I）の化合物の溶媒和物は、水を用いて形成させることができ、その場合、それらは、水和物である。

【0021】

本発明はまた、その範囲内に共結晶を含む。「共結晶」という技術用語は、中性分子成分が結晶性化合物内に限定的な化学量論比で存在する状況を述べるために用いられる。医薬用共結晶の製造は、結晶形の活性医薬成分に修飾を行うことを可能にし、ひいては、その意図された生物学的活性を損なうことなく、その物理化学的特性を変化させ得る（Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wothers & L. Quere編、RSC Publishing、2012参照）。活性医薬成分と一緒に共結晶中に存在し得る、共結晶形成剤の一般的な例としては、L-アスコルビン酸、クエン酸、グルタル酸、尿素及びニコチンアミドなどがある。

【0022】

本発明は、その範囲内に上記の式（I）の化合物のプロドラッグを含む。一般的に、そのようなプロドラッグは、必要とする式（I）の化合物に *in vivo* で容易に変換できる式（I）の化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び製造の通常の手順は、Design of Prodrugs, H. Bundgaard編、Elsevier、1985に記載されている。

【0023】

本発明で用いる化合物に存在し得る適切なアルキル基は、直鎖及び分枝C₁～₆アルキル基、例えば、C₁～₄アルキル基を含む。一般的な例は、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝プロピル、ブチル及びペンチル基を含む。特定のアルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、2,2-ジメチルプロピル及び3-メチルブチルを含む。「C₁～₆アルコキシ」、「C₁～₆アルキルチオ」、「C₁～₆アルキルスルホニル」及び「C₁～₆アルキルアミノ」などの派生表現は、それに応じて解釈すべきである。

【0024】

「C₁～₄アルキレン鎖」という表現は、1～4個の炭素原子を含む二価直鎖状又は分枝状アルキレン鎖を意味する。一般的な例は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、エチルメチレン及びジメチルメチレンを含む。

【0025】

適切なC₂～₆アルケニル基は、ビニル及びアリルを含む。

【0026】

適切なC₂～₆アルキニル基は、エチニル、プロパルギル及びブチニルを含む。

【0027】

「C₃～₇シクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和単環式炭化水素に由来する3～7個の炭素原子の一価基を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。それらのベンゾ縮合類似体を含み得る、適切なC₃～₇シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、ベンゾシクロブテニル、シクロペンチル、インダニル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0028】

「C₄～₇シクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように部分不飽和単環式炭化水素に由来する4～7個の炭素原子の一価基を意味する。適切なC₄～₇シクロアルケニル基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含む。

10

20

30

40

50

【0029】

「C₄～₉ ビシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和二環式炭化水素に由来する4～9個の炭素原子の一価基を意味する。一般的なビシクロアルキル基は、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル及びビシクロ[3. 2. 2]ノナニルを含む。

【0030】

「アリール」という用語は、本明細書で用いているように単芳香環又は多縮合芳香環に由来する一価炭素環式芳香族基を意味する。適切なアリール基は、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルを含む。

【0031】

適切なアリール(C₁～₆)アルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びナフチルメチルを含む。

【0032】

「C₃～₇ ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように3～7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なヘテロシクロアルキル基は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ピロリジニル、インドリニル、ジヒドロイソインドリニル、イソインドリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、ペペラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、ヘキサヒドロ[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニル、ホモペペラジニル、モルホリニル、ベンゾオキサジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル、アゾカニル、(イミノ)(オキソ)チアジナニル、(オキソ)チアジナニル及び(ジオキソ)チアジナニルを含む。

【0033】

「C₃～₇ ヘテロシクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように3～7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む一価不飽和又は多価不飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なC₃～₇ヘテロシクロアルケニル基は、チアゾリニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル及び1-H-ピリジン-2-オンを含む。

【0034】

「C₄～₉ ヘテロビシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられたC₄～₉ビシクロアルキルに対応する。一般的なヘテロビシクロアルキル基は、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、キヌクリジニル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、3-オキサー7-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナニル及び3, 7-ジオキサー9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニルを含む。

【0035】

「C₄～₉ スピロヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように4～9個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原

10

20

30

40

50

子を含み、2つの環が共通の原子により連結されている飽和二環系を意味する。適切なスピロヘテロシクロアルキル基は、5-アザスピロ[2.3]ヘキサニル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル及び2,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカニルを含む。

【0036】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で用いているように、1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられた、単環又は多縮合環に由来する少なくとも5個の原子を含む一価芳香族基を意味する。適切なヘテロアリール基は、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チエノ[2,3-c]ピラゾリル、チエノ[3,4-b][1,4]ジオキシニル、ジベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、インダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、シンノリニル、フタラジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、ピラジニル、キノキサリニル、プテリジニル、トリアジニル及びクロメニル基を含む。

【0037】

「アミノ」という用語は、本明細書で用いているように式 $-NR^bR^c$ の基を表し、式中 R^b 及び R^c は、本明細書で定義した通りである。

【0038】

「ハロゲン」という用語は、本明細書で用いているようにフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子、一般的にフッ素、塩素又は臭素を含めることを目的としている。

【0039】

式(I)の化合物が1つ又は複数の不斉中心を有する場合、それらは、それに応じて鏡像異性体として存在し得る。本発明で用いる化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとしてさらに存在し得る。本発明は、すべてのそのような鏡像異性体及びジアステレオマーの使用に、またラセミ体を含む、任意の割合のその混合物にまで及ぶと理解すべきである。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の立体異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。さらに、式(I)の化合物は、互変異性体、例えば、ケト($CH_2C=O$) $\rightleftharpoons$ エノール($CH=CHOH$)互変異性体又はアミド($NHC=O$) $\rightleftharpoons$ ヒドロキシイミン($N=COH$)互変異性体として存在し得る。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の互変異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。

【0040】

式(I)又は下文で示す式に存在する個々の原子は、実際にその天然に存在する同位体のどの形態でも存在する可能性があり、最も豊富な同位体(単数又は複数)が好ましいことを理解すべきである。したがって、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々の水素原子は、 ^1H 、 ^2H (重水素)又は ^3H (三重水素)原子、好ましくは ^1H として存在する可能性がある。同様に、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々

10

20

30

40

50

の炭素原子は、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C 原子、好ましくは ^{12}C として存在する可能性がある。

【0041】

第1の実施形態において、nは、0に等しい整数を表す。

【0042】

第2の実施形態において、nは、1に等しい整数を表す。

【0043】

一実施形態において、Xは、共有結合、又はヘテロ原子、又は $-\text{S}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{CO})-\text{OR}^d$ 、 $-\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^d$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^d)$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表し、

Zは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表す。

【0044】

別の実施形態において、Xは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表し、

Zは、共有結合、又はヘテロ原子、又は $-\text{S}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{CO})-\text{OR}^d$ 、 $-\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^d$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^d)$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表す。

【0045】

一般的に、Xは、ヘテロ原子 $-\text{S}(\text{O})$ 若しくは $-\text{N}-\text{R}^d$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表す。

【0046】

第1の実施形態において、Xは、共有結合を表す。

【0047】

第2の実施形態において、Xは、ヘテロ原子を表す。当実施形態の一態様において、Xは、酸素である。当実施形態の第2の態様において、Xは、硫黄である。

【0048】

第3の実施形態において、Xは、 $-\text{S}(\text{O})$ を表す。

【0049】

第4の実施形態において、Xは、 $-\text{S}(\text{O})_2$ を表す。

【0050】

第5の実施形態において、Xは、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)$ を表す。

【0051】

第6の実施形態において、Xは、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^d$ を表す。

【0052】

第7の実施形態において、Xは、 $-\text{N}(\text{CO})-\text{OR}^d$ を表す。

【0053】

第8の実施形態において、Xは、 $-\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^d$ を表す。

【0054】

第9の実施形態において、Xは、 $-\text{N}(\text{R}^d)$ を表す。この実施形態の特定の態様において、Xは、 $-\text{NH}$ を表す。

【0055】

第10の実施形態において、Xは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表す。この実施形態によるXの一般的な意味は、メチレン($-\text{CH}_2-$)、(メチル)メチレン、エチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、(エチル)メチレン、(ジメチル)メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンを含み、それらの鎖のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。この実施形態の一態様において、Xは、非置換直鎖状又は分枝状 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表す。この実施形態の第2の態様にお

10

20

30

40

50

いて、Xは、一置換直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。この実施形態の第3の態様において、Xは、二置換直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。

【0056】

第11の実施形態において、Xは、カルボニルを表す。

【0057】

Xの特定の意味は、メチレン、-S(O)、酸素又は硫黄を含む。

【0058】

概して、Zは、共有結合、又はヘテロ原子、又は-S(O)、-S(O)₂、-S(O)(N-R^d)、-NC(O)R^d、-N(CO)-OR^d、-NS(O)₂R^d若しくは-N(R^d)、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。

10

【0059】

一般的に、Zは、共有結合、又はヘテロ原子、又は-NC(O)R^d、-N(CO)-OR^d、-NS(O)₂R^d若しくは-N(R^d)、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。

【0060】

第1の実施形態において、Zは、共有結合を表す。第2の実施形態において、Zは、ヘテロ原子を表す。当実施形態の一態様において、Zは、酸素である。第2の態様において、Zは、硫黄である。第3の実施形態において、Zは、-S(O)を表す。第4の実施形態において、Zは、-S(O)₂を表す。第5の実施形態において、Zは、-S(O)(N-R^d)を表す。第6の実施形態において、Zは、-NC(O)R^dを表す。第7の実施形態において、Zは、-N(CO)-OR^dを表す。第8の実施形態において、Zは、-NS(O)₂R^dを表す。第9の実施形態において、Zは、-N(R^d)を表す。当実施形態の特定の態様において、Zは、-NHを表す。

20

【0061】

第10の実施形態において、Zは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。この実施形態によるZの一般的な意味は、メチレン(-CH₂-)、(メチル)メチレン、エチレン(-CH₂CH₂-)、(エチル)メチレン、(ジメチル)-メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンを含み、それらの鎖のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。この実施形態の一態様において、Zは、非置換直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。この実施形態の第2の態様において、Zは、一置換直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。この実施形態の第3の態様において、Zは、二置換直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。

30

【0062】

第11の実施形態において、Zは、カルボニルを表す。

【0063】

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の一般的な置換基の例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C₁～₆アルコキシ、アリール、-C(O)R^d、-CO₂R^d、-CONR^bR^c、-S(O)(N-R^d)R^a及び-SO₂NR^bR^cなどがある。

40

【0064】

Zの特定の意味は、共有結合、酸素、硫黄、-NH、-NCH₃、-N-(SO₂)-CH₃、-N-(CO)-CH₃及び-N-(CO)-O-CH₃を含む。

【0065】

特定の実施形態において、Xは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表し、

Zは、共有結合、又はヘテロ原子、又は-NC(O)R^d、-N(CO)-OR^d、-NS(O)₂R^d若しくは-N(R^d)、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表す。

50

【0066】

別の特定の実施形態において、Zは、共有結合、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状C₁～₄アルキレン鎖を表し、

Xは、ヘテロ原子、-S(O)又は-N-R^dを表す。

【0067】

一般的に、Yは、C₃～₇シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0068】

一般的に、Yは、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0069】

第1の実施形態において、Yは、場合によって置換されたC₃～₇シクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換C₃～₇シクロアルキルを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換C₃～₇シクロアルキルを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換C₃～₇シクロアルキルを表す。

【0070】

第2の実施形態において、Yは、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換アリールを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換アリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換アリールを表す。

20

【0071】

第3の実施形態において、Yは、場合によって置換されたC₃～₇ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換C₃～₇ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換C₃～₇ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換C₃～₇ヘテロシクロアルキルを表す。

【0072】

第4の実施形態において、Yは、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換ヘテロアリールを表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換ヘテロアリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換ヘテロアリールを表す。

30

【0073】

適切には、Yは、ベンゾシクロブテニル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラゾリルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0074】

適切には、Yは、フェニル、チエニル又はチアゾリルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0075】

きわめて適切には、Yは、フェニルを表し、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0076】

Y部分に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～₆アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁～₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルスルフィニル、C₁～₆アルキルスルホニル、(C₁～₆)アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、ジ(C₁～₆)アルキルアミノ、アリールアミノ、C₂～₆アルキルカルボニルアミノ、C₁～₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂～₆アルキルカルボニル、C₃～₆シクロアルキルカルボニル、C₃～₆ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、C₂～₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～₆アルキ

50

ルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0077】

Y部分における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、10
ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルなどがある。Y上の特定の置換基の追加の例としては、ブトキシカルボニルなどがある。

【0078】

Y部分上の特定の置換基の適切な例としては、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びブトキシカルボニルなどがある。

【0079】

Y部分上の特定の置換基の一般的な例としては、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、20
メチルスルホニル、トリフルオロメトキシ及びジフルオロメトキシなどがある。

【0080】

Yの一般的な意味は、ベンゾシクロブテニル、フェニル、(メチルスルホニル)フェニル(4-メチルスルホニルフェニルを含む)、ベンゾニトリル(2-ベンゾニトリル、3-ベンゾニトリル及び4-ベンゾニトリルを含む)、フルオロフェニル(2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル及び4-フルオロフェニルを含む)、クロロフェニル(2-クロロフェニル、3-クロロフェニル及び4-クロロフェニルを含む)、ジフルオロフェニル(2, 6-ジフルオロフェニルを含む)、(クロロ)(フルオロ)フェニル(5-クロロ-2-フルオロフェニル及び2-クロロ-5-フルオロフェニルを含む)、ジクロロフェニル(2, 5-ジクロロフェニル及び2, 6-ジクロロフェニルを含む)、30
メチルフェニル(4-メチルフェニルを含む)、ジメチルフェニル(2, 5-ジメチルフェニル及び2, 6-ジメチルフェニルを含む)、(トリフルオロメチル)フェニル[2-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(クロロ)(トリフルオロメチル)フェニル[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(メチル)-(トリフルオロメチル)フェニル[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、ビス(トリフルオロメチル)フェニル[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、メトキシフェニル(2-メトキシフェニルを含む)、(ジフルオロメトキシ)フェニル[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)フェニル及び4-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(ビス-(ジフルオロメトキシ)フェニル[2, 5-(ビス-(ジフルオロメトキシ))-フェニルを含み、2, 6-(ビス-(ジフルオロメトキシ))フェニルを含む]、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル[2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル、2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル、2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル及び5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニルを含む]、(ジフルオロメトキシ)(ジフルオロ)フェニル(2-ジフルオロメトキシ-3, 5-ジフルオロフェニルを含む)、(クロロ)(ジフルオロメトキシ)フェニル[2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル、5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル、5-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル及び6-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(シアノ)(ジフルオロメトキシ)[6-シアノ-2-(ジフルオロメトキシ)-フェニルを含む](トリフルオロメトキシ)フェニル[2-(トリフルオロメトキシ) 50

フェニルを含む]、メチルスルホニルオキシフェニル、(クロロ)(トリフルオロメトキシ)フェニル、[3-クロロ-6-トリフルオロメトキシフェニルを含む]、(アミノ)(クロロ)フェニル[5-アミノ-2-クロロフェニルを含む]、メチルチエニル[3-メチルチエン-2-イルを含む]、メチルチアゾリル[2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル及び4-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルを含む]、(クロロ)チアゾリル[4-クロロ-1, 3-チアゾリルを含む]、(クロロ)(メチル)チアゾリル[5-クロロ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルを含む]、ジメチルチアゾリル[2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イルを含む]、ピリジニル[ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イルを含む]、(メチル)(トリフルオロメチル)チアゾリル[2-メチル-4-トリフルオロメチル-1, 3-チアゾリルを含む]、(ジメトキシ)ピリミジニル[4, 6-ジメトキシピリジン-5-イルを含む]及び(メトキシ)ピラジニル[5-メトキシピラジニルを含む]を含む。Yの追加の特定の意味は、(ジフルオロメトキシ)(ブトキシカルボニル)フェニル[2-ジフルオロメトキシ-6-ブチルオキシカルボニルフェニルを含む]を含む。

10

【0081】

Yの決定的な意味は、フェニル、(メチルスルホニル)フェニル、ベンゾニトリルクロロフェニル、(クロロ)(フルオロ)フェニル、ジクロロフェニル、ジメチルフェニル、(トリフルオロメチル)フェニル、(ジフルオロメトキシ)フェニル、(ビス-(ジフルオロメトキシ))フェニル(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(シアノ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(ジフルオロ)フェニル、(クロロ)(ジフルオロメトキシ)フェニル、(クロロ)(トリフルオロメトキシ)フェニル、(クロロ)(メチル)チアゾリル、(クロロ)チアゾリル、(メチル)(トリフルオロメチル)チアゾリル、(ジメトキシ)ピリミジニル、(メトキシ)ピラジニル及び(ブトキシカルボニル)-(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む。Yの選択される意味は、フェニル、(メチルスルホニル)フェニル、ベンゾニトリルクロロフェニル、(クロロ)(フルオロ)フェニル、ジクロロフェニル、ジメチルフェニル、(トリフルオロメチル)フェニル、(ジフルオロメトキシ)フェニル、(ビス-(ジフルオロメトキシ))フェニル(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(シアノ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(ジフルオロ)フェニル、(クロロ)(ジフルオロメトキシ)フェニル、(クロロ)(トリフルオロメトキシ)フェニル、(クロロ)(メチル)チアゾリル、(クロロ)チアゾリル、(メチル)(トリフルオロメチル)チアゾリル、(ジメトキシ)ピリミジニル及び(メトキシ)ピラジニルを含む。さらなる選択される意味は、(ブトキシカルボニル)(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む。

20

30

【0082】

Yの適切な意味は、(ジフルオロメトキシ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル、(クロロ)(ジフルオロメトキシ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(シアノ)フェニル、及び(ブトキシカルボニル)(ジフルオロメトキシ)フェニルを含む。

【0083】

Yの特定の意味は、(ジフルオロメトキシ)フェニル、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル、(クロロ)(ジフルオロメトキシ)フェニル及び(ジフルオロメトキシ)(シアノ)フェニルを含む。

40

【0084】

Yの特定の意味は、2-ジフルオロメトキシフェニル、2-ジフルオロメトキシ-5-クロロフェニル、2-ジフルオロメトキシ-6-クロロフェニル、2-ジフルオロメトキシ-6-フルオロフェニル、及び2-ジフルオロメトキシ-6-シアノフェニルを含む。Yの追加の特定の意味は、2-ジフルオロメトキシ-6-ブチルオキシアルボニル(butyloxyarbonyl)-フェニルを含む。

【0085】

特定の実施形態において、Yは、2-(ジフルオロメトキシ)フェニルを表す。

50

【0086】

適切には、 R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル； $-S(O)_2(N-R^d)$ 、又は $-CO_2R^d$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール-、ヘテロアリール- ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-、 $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル-ヘテロアリール-、 $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール-、 $(C_4 \sim 7)$ シクロアルケニル-ヘテロアリール-、 $(C_4 \sim 9)$ ビシクロアルキル-ヘテロアリール-、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール-、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、 $(C_4 \sim 9)$ ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は $(C_4 \sim 9)$ スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0087】

一般的に、 R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ若しくは $-OR^a$ 、又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0088】

一般的に、 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ；又は $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

20

【0089】

一般的に、 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ若しくは $-OR^a$ 、又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0090】

一般的に、 R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ；又は $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0091】

一般的に、 R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ若しくは $-OR^a$ 、又は1つ若しくは複数の置換基により場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

30

【0092】

概して、 R^{5a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、又は $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0093】

概して、 R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、又は $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0094】

50

適切には、 R^{5a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、又は $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ若しくはトリフルオロメチル、又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0095】

或いは、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒になったとき、カルボニル、チオカルボニル又は $-C=N-OH$ を表す。

【0096】

一般的に、 R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ若しくはトリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、若しくは $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0097】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^6 上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロー ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-オキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-アミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ- ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、[($C_1 \sim 6$) アルコキシ] (ヒドロキシ) ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、[($C_1 \sim 6$) アルキルチオ] (ヒドロキシ) ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $-N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] アミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ- ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル] $-N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] アミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、オキソ ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルキルヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $-N-[(C_2 \sim 6)$ アルキルカルボニル] アミノ、($C_2 \sim 6$) アルキル-カルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 6$ アルケニルカルボニルアミノ、ビス [($C_3 \sim 6$) アルケニルカルボニル] アミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $-N-[(C_3 \sim 7)$ シクロアルキルカルボニル] アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル-アミノ、 $N-[(C_1 \sim$

30

40

50

₆) アルキル] -N- [(C₁ ~ ₆) アルキルスルホニル] アミノ、ビス [(C₁ ~ ₆)
 アルキルスルホニル] アミノ、N- [(C₁ ~ ₆) アルキル] -N- [カルボキシ (C₁
 ~ ₆) アルキル] アミノ、カルボキシ (C₃ ~ ₇) シクロアルキルアミノ、カルボキシ-
 (C₃ ~ ₇) シクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキルアミノ、ホルミル、C₂ ~ ₆ アルキル
 カルボニル、(C₃ ~ ₇) シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、(C₂ ~ ₆
) アルキルカルボニルオキシ (C₁ ~ ₆) アルキル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ ₆
) アルキル、C₂ ~ ₆ アルコキシカルボニル、C₂ ~ ₆ アルコキシカルボニル (C₁ ~ ₆
) アルキル、モルホリニル (C₁ ~ ₆) アルコキシカルボニル、C₂ ~ ₆ アルコキシカル
 ボニルメチリデニル、カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω、- (C₁ ~ ₆) ア
 ルキル-Ω、アミノカルボニル、C₁ ~ ₆ アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ (C₁
 ~ ₆) アルキルアミノ-カルボニル、ジ (C₁ ~ ₆) アルキルアミノカルボニル、アミノ
 カルボニル (C₁ ~ ₆) アルキル、アミノスルホニル、ジ (C₁ ~ ₆) アルキルアミノス
 ルホニル、(C₁ ~ ₆) アルキルスルホキシミニル、[(C₁ ~ ₆) アルキル] [N- (C₁ ~ ₆)
 アルキル] -スルホキシミニル及びヘテロアリアルから独立に選択される1つ
 、2つ又は3つの置換基などがある。R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}及びR⁶
 上の任意の置換基の追加の例としては、(C₃ ~ ₇) シクロアルキルスルホニル及びヒ
 ドロキシ (C₁ ~ ₆) アルキルアミノスルホニルなどがある。

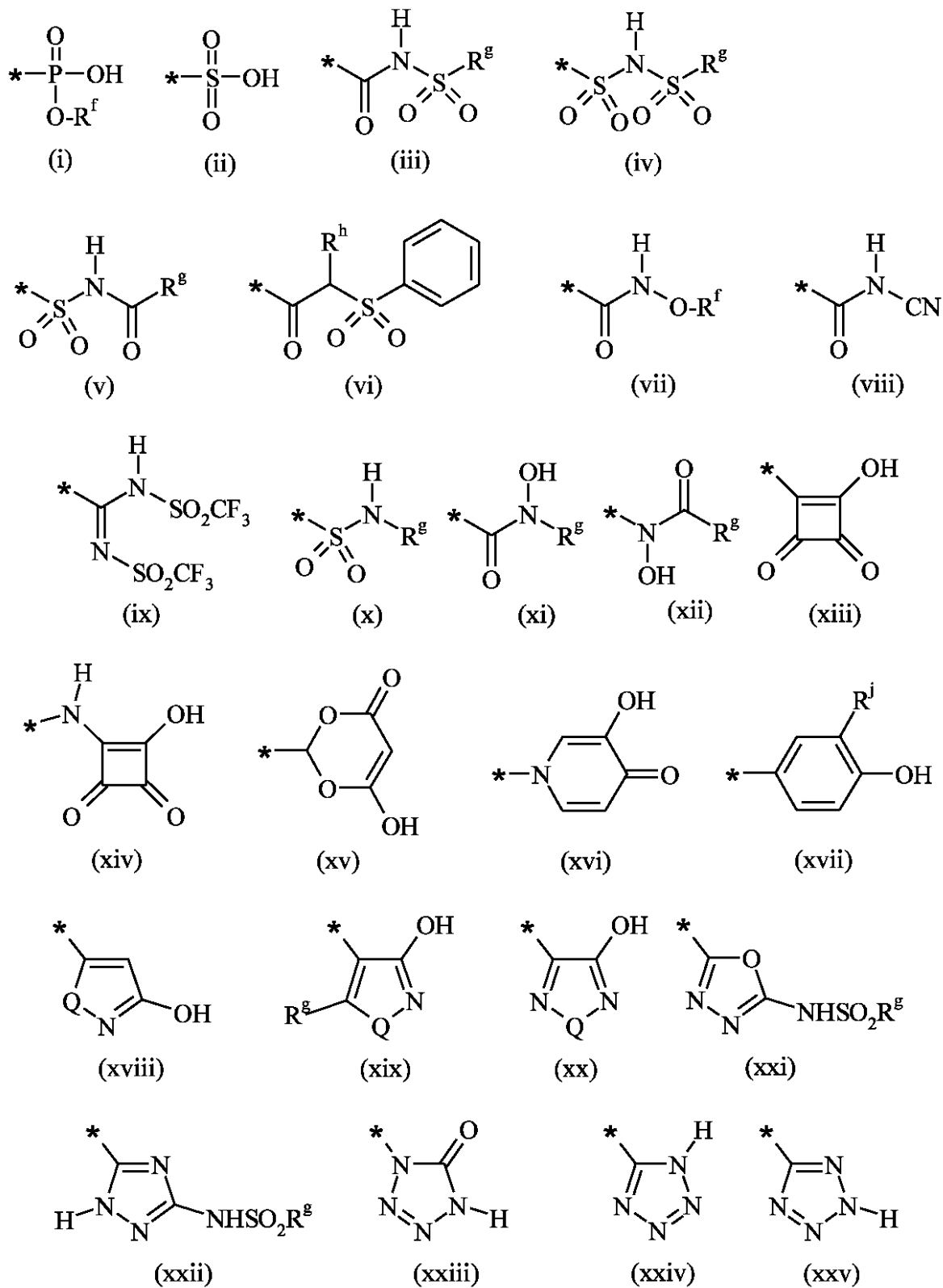
10

【0098】

「カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分」という表現は、生体系によりカルボン
 酸部分と類似していると認識され、したがってそれを模倣することができる、或いは生体
 系により *in vivo* でカルボン酸部分に容易に変換され得る、カルボン酸部分と構造
 的に異なる任意の官能基を意味する。いくつかの一般的なカルボン酸等配電子体の概要が
 J. Med. Chem.、2011、54巻、2529~2591頁（特に図25及
 び26参照）にN. A. Meanwellによって示されている。代替カルボン酸等配
 電子体がACS Med. Chem. Lett.、2012、3巻、574~578
 頁にN. Pembertonらによって記載されている。Ωにより表される適切なカルボ
 ン酸等配電子体又はプロドラッグ部分の一般的な例としては、以下の式 (i) ~ (xlii)
 の官能基などがある。

20

【化 2 - 1】



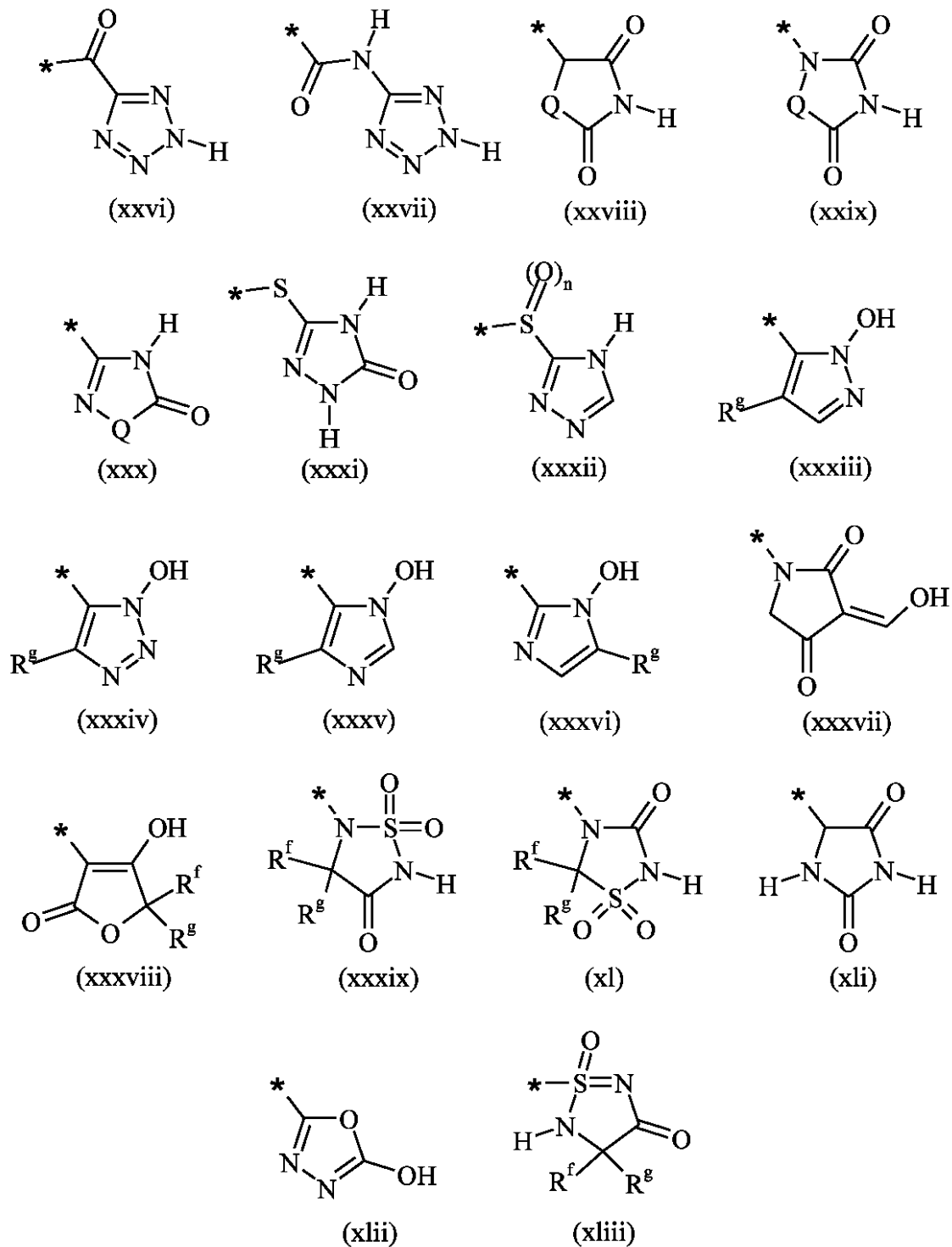
10

20

30

40

【化 2 - 2】



(式中、

アスタリスク(*)は、分子の残りの部分への結合部位を表し、

nは、ゼロ、1又は2であり、

Qは、酸素又は硫黄を表し、

 R^f は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ を表し、 R^g は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF$ 、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CF_2CF_3$ を表し、 R^h は、水素、シアノ又は $-CO_2R^d$ を表し、 R^d は、上で定義した通りであり、 R^j は、水素又はハロゲンを表す)。

10

20

30

40

50

【0099】

一実施形態において、 n は、ゼロである。別の実施形態において、 n は、1である。さらなる実施形態において、 n は、2である。

【0100】

一実施形態において、 Q は、酸素を表す。別の実施形態において、 Q は、硫黄を表す。

【0101】

一実施形態において、 R^f は、水素を表す。別の実施形態において、 R^f は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、 R^f は、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ である。

【0102】

一実施形態において、 R^g は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 R^g は、トリフルオロメチル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CF_2CF_3$ を表す。当実施形態の第1の態様において、 R^g は、トリフルオロメチルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^g は、 $-CH_2CH_2F$ を表す。当実施形態の第3の態様において、 R^g は、 $-CH_2CHF_2$ を表す。当実施形態の第4の態様において、 R^g は、 $-CH_2CF_3$ を表す。当実施形態の第5の態様において、 R^g は、 $-CF_2CF_3$ を表す。

【0103】

一実施形態において、 R^h は、水素である。別の実施形態において、 R^h は、シアノを表す。さらなる実施形態において、 R^h は、 $-CO_2R^d$ 、とりわけメトキシカルボニルを表す。

【0104】

一実施形態において、 R^j は、水素を表す。別の実施形態において、 R^j は、ハロゲン、とりわけクロロを表す。

【0105】

選択される実施形態において、 Ω は、テトラゾリル、とりわけ上で示した式(x x i v)又は(x x v)のC結合テトラゾリル部分、特に上で示した式(x x i v)の基を表す。

【0106】

別の実施形態において、 Ω は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノカルボニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(i i i)の部分を表す。

【0107】

別の実施形態において、 Ω は、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(x)の部分を表す。

【0108】

さらなる実施形態において、 Ω は、($C_1 \sim 6$)アルキルカルボニルアミノスルホニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(v)の部分を表す。

【0109】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^6 上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(

10

20

30

40

50

メチルチオ) ブチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、アセチルアミノメチル、エチニルカルボニルアミノ、ビス(エチニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル)(N-メチル)スルホキシミニル及びトリアゾリルなどがある。R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}及びR⁶上の特定の置換基の追加の例としては、シアノシソプロピル(cyanosisopropyl)、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

【0110】

R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}及びR⁶上の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、ヒドロキシ、メチルスルホニル、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、カルボキシ、メチルスルホキシミニル、アセチル、シアノシソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

【0111】

R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}及びR⁶上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、ヒドロキシ、メチルスルホニル、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、カルボキシ、メチルスルホキシミニル及びアセチルなどがある。

【0112】

一般的に、R¹は、水素、ハロゲン、シアノ又は-CO₂R^d；又はC₁~₆アルキル、C₂~₆アルキニル、アリール、C₃~₇ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル-アリール、ヘテロアリール(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃~₇)シクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~₇)シクロアルキル(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール、(C₄~₇)シクロアルケニル-ヘテロアリール、(C₄~₉)ビシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、(C₄~₉)ヘテロビシクロア

ルキル-ヘテロアリール-又は(C₄~₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0113】

適切には、R¹は、ハロゲン、シアノ又は-CO₂R^d；又はC₁~₆アルキル、C₂~₆アルキニル、アリール、C₃~₇ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-(C₁~₆)アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-、(C₃~₇)シクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)シクロアルキル(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール-、(C₄~₇)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄~₉)ビスシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄~₉)ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール-又は(C₄~₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0114】

一般的に、R¹は、ハロゲン又はシアノ；又はC₁~₆アルキル、C₂~₆アルキニル、アリール、C₃~₇ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-、(C₃~₇)シクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)シクロアルキル-(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール-、(C₄~₇)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄~₉)ビスシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル-ヘテロアリール-、(C₃~₇)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄~₉)ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール-又は(C₄~₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0115】

適切には、R¹は、アリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルケニル-、ヘテロアリール、(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₄~₉)ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール-、又は(C₄~₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0116】

より一般的には、R¹は、アリール、ヘテロアリール又は(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0117】

第1の実施形態において、R¹は、水素を表す。

40

【0118】

第2の実施形態において、R¹は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R¹は、ブromoを表す。

【0119】

第3の実施形態において、R¹は、シアノを表す。

【0120】

第4の実施形態において、R¹は、-CO₂R^dを表す。

【0121】

第5の実施形態において、R¹は、場合によって置換されたC₁~₆アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R¹は、場合によって置換されたエチルを表す。

50

【0122】

第6の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたブチニルを表す。

【0123】

第7の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたフェニルを表す。

【0124】

第8の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

【0125】

第9の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニルを表す。この実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換された1H-ピリジン-2-オンを表す。

【0126】

第10の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の選択される態様において、 R^1 は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0127】

第11の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-アリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニルを表す。

【0128】

第12の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリール($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニルを表す。

【0129】

第13の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)シクロアルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロペンチルピリミジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロプロピルピリジニルを表す。

【0130】

第14の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 7$)-シクロアルケニル-ヘテロアリールを表す。

【0131】

第15の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。当実施

10

20

30

40

50

形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニルを表す。当実施形態の第9の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第10の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第11の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第12の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第13の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第14の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第15の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第16の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第17の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第18の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキサゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第19の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第20の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチアジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第21の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニルを表す。当実施形態の第22の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピラジニルを表す。当実施形態の第23の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。この実施形態の第23の態様において、 R^1 は、(イミノ)(オキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。この実施形態の第24の態様において、 R^1 は、(オキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。この実施形態の第25の態様において、 R^1 は、(ジオキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。

【0132】

第16の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキルヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリルを表す。

【0133】

第17の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルケニルヘテロアリールを表す。

【0134】

第18の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)ヘテロビシクロアルキルヘテロアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換された3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニルピリミジニルを表す。この実施形態の別の態様において、 R^1 は、場合によって置換された3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニルを表す。

【0135】

第19の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)スピロヘテロシクロアルキルヘテロアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換された2-オキサ-7-アザスピロ[3,5]ノナニルピリミジニルを表す。

【0136】

第20の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)シクロアルキル- ($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリール-を表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニル-を表す。

【0137】

第21の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)-ビスクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

【0138】

きわめて適切には、 R^1 は、水素、プロモ、シアノ又は $-CO_2R^d$ ；又はエチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、シクロヘキシルピラゾリル、シクロヘキシルピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシル-ピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチルピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニルピリジニル、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル-ピリミジニル、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニルピリミジニル、ビスクロ[2. 2. 2]オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニル-ピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルピリミジニル、ピロリジニル-ピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニル-ピリミジニル、ヘキサヒドロ-[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニルピリミジニル、モルホリニル-ピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニルピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、オキセタニルピラジニル、ピペリジニル-ピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、3-アザビスクロ[3. 1. 0]-ヘキサニルピリジニル、3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニルピリダジニル、3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル-ピリミジニル、2-オキサー-5-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタニルピリミジニル、3-アザビスクロ[3. 1. 1]ヘプタニル-ピリミジニル、3-アザビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニルピリジニル、3-アザビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニル-ピリミジニル、2-オキサビスクロ[2. 2. 2]オクタニルピリミジニル、3-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニルピリミジニル、8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニルピリミジニル、3-オキサー-8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニルピリミジニル、3, 6-ジアザビスクロ[3. 2. 2]ノナニルピリミジニル、3-オキサー-7-アザビスクロ[3. 3. 1]-ノナニルピリミジニル、5-アザスピロ[2. 3]ヘキサニルピリミジニル、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタニル-ピリミジニル、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタニル-ピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 4]オクタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 5]ノナニル-ピリミジニル、2-オキサー-7-アザスピロ[3. 5]ノナニルピリミジニル、2, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカニル-ピリミジニル、(イミノ)(オキソ)チアジナニル-ピリミジニル、(オキソ)チアジナニル-ピリミジニル又は(ジオキソ)チアジナニル-ピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。さらに、 R^1 は、1つ又は複数の置換基により場合によって置換された1H-ピリジン-2-オンを表す。

【0139】

きわめて適切には、 R^1 は、フェニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、オキセタ

ニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ジアゼパニルピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、シクロブチピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニル-ピリミジニル、(オキソ) チアジナニル-ピリミジニル、(ジオキソ) チアジナニル-ピリミジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル-ピリミジニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル-ピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル-ピリミジニル、又は1H-ピリジン-2-オンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0140】

10

実例として、 R^1 は、フェニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、オキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ジアゼパニルピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、シクロブチピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニル-ピリミジニル、(オキソ) チアジナニル-ピリミジニル又は(ジオキソ) チアジナニル-ピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0141】

R^1 上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ニトロ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキルオキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホニル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ- ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、($C_{1 \sim 6}$) アルコキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、N- [$(C_{1 \sim 6})$ アルキル] -N- [ヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル] アミノ、($C_{2 \sim 6}$) アルキルカルボニルアミノ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルアミノ、N- [$(C_{1 \sim 6})$ アルキル] -N- [$(C_{1 \sim 6})$ アルキルスルホニル] アミノ、ビス [$(C_{1 \sim 6})$ アルキル-スルホニル] アミノ、N- [$(C_{1 \sim 6})$ アルキル] -N- [カルボキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル-アミノ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、ホルミル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキルカルボニル、($C_{2 \sim 6}$) アルキル-カルボニルオキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、モルホリニル ($C_{1 \sim 6}$) アルコキシカルボニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル-メチリデニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホキシミニル及び [$(C_{1 \sim 6})$ アルキル] [N- ($C_{1 \sim 6}$) アルキル] スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。 R^1 上の場合による置換基の追加の例としては、($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル-スルホニル及びヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノスルホニルなどがある。

20

30

40

【0142】

R^1 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホニル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホキシミニル、ヘテロアリール、オキソ、カルボキシ、(シアノ) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、(ハロ) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノスルホニル、($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル-スルホニル及びヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

50

る。

【0143】

R¹ 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルコキシ、C₆ アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) C₁～₆ アルキル、(C₃～₇) シクロアルキル、C₁～₆ アルキルスルホニル、(C₁～₆) アルキルスルホニル (C₁～₆) アルキル、(C₁～₆) アルキルスルホキシミニル、ヘテロアリール、オキソ、及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0144】

R¹ 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、及び(メチル)(N-メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。R¹ 上の特定の置換基の追加の例としては、シアノイソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

【0145】

R¹ 上の置換基の特定の例としては、フルオロ、メチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、メチルスルホニルメチル、ヒドロキシイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、メチルスルホニル、カルボキシ、ヒドロキシメチル、アセチル、メチルスルホキシミニル、オキソ、メトキシアミノスルホニル、シアノイソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0146】

特定の実施形態において、R¹ は、ヒドロキシ (C₁～₆) アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、R¹ は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2-ヒドロキシプロパー-2-イルにより置換されている。

【0147】

第2の特定の実施形態において、R¹ は、C₁～₆ アルキルスルホニルにより置換されている。この実施形態の一態様において、R¹ は、メチルスルホニルより置換されている。

【0148】

第3の特定の実施形態において、R¹ は、ハロゲンにより置換されている。この実施形態の一態様において、R¹ は、フルオロにより置換されている。

【0149】

第4の特定の実施形態において、R¹ は、(C₁～₆) アルキルスルホキシミニルにより置換されている。この実施形態の一態様において、R¹ は、メチルスルホキシミニルに

より置換されている。

【0150】

R¹ の選択される意味は、水素、ブロモ、クロロ、シアノ、 $-CO_2R^d$ 、メトキシカルボニル-エチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、(メチルスルホニル)メチルフェニル、(メチルスルホニル)エチルフェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルアミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、(ジー((トリフルオロメチル)(ヒドロキシ)フェニル、メトキシアゼチジニル、メトキシピロリジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピロリジニル、(メトキシメチル)ピロリジニル、クロロピリジニル、(クロロメチル)ピリジニル、オキソピペリジニル、(カルボキシ)ピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルスルホニルピラゾリル、メチルスルホニルエチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、(メチル)[N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ]ピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、フルオローピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル)-(トリフルオロエトキシ)ピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルメチルピリジニル、オキソピリジニル、(メチル)(オキソ)-ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノピリジニル、メチルアミノピリジニル、ジメチル-アミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ-ピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、[ビス(メチルスルホニル)アミノ]ピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、イソプロピルピリミジニル、フルオロイソプロピル-ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシ-ピリミジニル、メチルチオピリミジニル、メチルスルホニルピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソプロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、カルボキシ-シクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシルピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、アセチルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシメチルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、(メチル)シクロブチルジオール-ピリミジニル、カルボキシ-シクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)シクロヘキシル-ピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシル-ピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキシルピリミジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)-シクロヘキシルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシ-シクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキセニル-ピリジ

10

20

30

40

50

ニル、カルボキシシクロヘキセニルピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニル
 ピリミジニル、カルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシビ
 シクロ [3. 1. 0] ヘキセニルピリジニルカルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニ
 ルピリミジニル、エトキシカルボニルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、
 カルボキシビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシビシクロ [2
 . 2. 2] オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニル
 ピリジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ア
 セチルピペリジニルピリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリジニル、[
 (カルボキシ) (メチル) -ピペリジニル] (フルオロ) ピリジニル、[(カルボキシ)
 (メチル) ピペリジニル] (クロロ) ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル)
 (ピペラジニル) ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチ
 ルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホ
 ニルエチルピペラジニルピリジニル、オキシピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジ
 ニルピリジニル、(tert-ブトキシカルボニルピペラジニル) ピリジニル、(tert-
 ブトキシカルボニルピペラジニル) (メチル) ピリジニル、メチルピペラジニルピリ
 ジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリ
 ジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチル
 ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、(t
 ert-ブトキシカルボニル) -3, 6-ジヒドロピリジン、オキシチオモルホリニル
 ピリジニル、ジオキシチオモルホリニルピリジニル、オキシジアゼパニルピリジニル、
 テトラヒドロピラニルピリミジニル、フルオロオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシオ
 キセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼチジニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (メ
 チル) アゼチジニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (トリフルオロメチル) アゼチジニル
 ピリミジニル、カルボキシアゼチジニルピリミジニル、(tert-ブトキシカルボニル)
 (ヒドロキシ) アゼチジニルピリミジニル、テトラゾリルアゼチジニルピリミジニル、
 ヒドロキシテトラヒドロフラニルピリミジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、
 カルボキシピロリジニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) ピロリジニルピリミ
 ジニル、カルボキシメチルピロリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピロリジニ
 ルピリミジニル、フルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒド
 ロピラニルピリミジニル、(ヒドロキシ) ジオキシドテトラヒドロチオピラニル) ピリミ
 ジニル、ピペリジニルピリミジニル、ジフルオロピペリジニルピリミジニル、(シアノ
) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (ニトロメチル) ピペリジニル
 -ピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)
 (トリフルオロメチル) -ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシメチル) (メチル)
 ピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペリジニルピリミジニル、オキシペ
 リジニルピリミジニル、(ホルミル) (メチル) -ピペリジニルピリミジニル、カルボキ
 シピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) (フルオロ) ピペリジニルピリミジニル、
 (カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) (エチル) ピペ
 リジニルピリミジニル、(カルボキシ) (トリフルオロメチル) ピペリジニルピリミジ
 ニル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) -ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) (ヒ
 ドロキシメチル) ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ) - (メトキシ) ピペリジニ
 ルピリミジニル、(アミノ) (カルボキシ) ピペリジニルピリミジニル、カルボキシメ
 チルピペリジニルピリミジニル、メトキシカルボニルピペリジニルピリミジニル、エトキ
 シカルボニルピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) (フルオロ) ピペリ
 ジニルピリミジニル、(メトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、
 (エチル) (メトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、(イソプロピル) (メ
 トキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (メチル) ピ
 ペリジニルピリミジニル、(n-ブトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピリミジ
 ニル、(エトキシカルボニル) (トリフルオロメチル) ピペリジニルピリミジニル、(エ
 トキシカルボニル) - (ヒドロキシメチル) ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ) (

10

20

30

40

50

メトキシカルボニル) ピペリジニル-ピリミジニル、(カルボキシ) (メトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、(メチル) - (モルホリニルエトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチルピペリジニル-ピリミジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、アセチルピペリジニルピリミジニル、アセチルアミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシアミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、ヒドロキシオキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニル-ピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル、カルボキシピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチル-ピペラジニルピリミジニル、tert-ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニル、テトラゾリルメチル-ピペラジニルピリミジニル、トリオキソヘキサヒドロ- [1, 2, 5]

チアジアゾロ [2, 3-a] ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニル-ピリミジニル、カルボキシモルホリニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) モルホリニルピリミジニル、カルボキシメチルモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、オキソ-チオモルホリニルピリミジニル、ジオキソ-チオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル、カルボキシオキサゼパニル-ピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (トリフルオロメチル) ピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (メトキシ) ピリミジニル、(メチル) (オキソ) ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソ-チアジアゼパニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピラジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニル-ピラジニル、(エトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、イソプロピルメチルピラゾリル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0]

ヘキサニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリダジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル-ピリミジニル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1]

ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-2-オキサー-5-アザビシクロ- [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 1]

ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ- [4. 1. 0]

ヘプタニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル) (オキソ) - 2-オキサビシクロ [2. 2. 2]

オクタニル-ピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチリデニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、3-オキサー-8-アザビシクロ- [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、3-カルボキシ-8-アザビシクロ- [3. 2. 1]

-オクタニルピリミジニル、3- (ジメチルアミノカルボニル) - 8-アザビシクロ- [3. 2. 1]

オクタニルピリミジニル、オキソ-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2]

ノナニルピリミジニル、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1]

-ノナニルピリミジニル、カルボキシ-3-オキサー-7-アザビシクロ [3. 3. 1]

ノナニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 3]

ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 4]

ヘプタニル-ピリミジニル、カルボキシ-2-アザスピロ [3. 3]

ヘプタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3]

ヘプタニル-ピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 4]

オクタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 5]

ノナニル-ピリミジニル、2-オキサー-7-ア

10

20

30

40

50

ザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、(ジオキソ) (メチル) -2, 4, 8-トリ
 アザスピロ [4. 5] デカニルピリミジニル、3, 6-エピミノフロ [3. 2-b] フラ
 ニル-ピリミジニル、5- (メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3イル) フェニ
 ル、ジヒドロイソインドリル、(メチルスルホニル) ジヒドロイソインドリル (テトラヒ
 ドロチオペニル) ピラゾリル、メチルスルホキシミニルフェニル、(イミノ) (オキソ)
 チアジナニル、(オキソ) チアジナニル及び (ジオキソ) チアジナニルを含む。R¹ の追
 加の意味は、シアノイソプロピル-ピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オク
 タニルピリミジニル、1H-ピリジン-2-オン、(メチル) -1H-ピリジン-2-オン、
 (シクロプロピル) -1H-ピリジン-2-オン、(シクロプロピル) スルホニル-
 フェニル、アミノスルホニル-フェニル、(イソプロピル) スルホニルフェニル及び (ヒ
 ドロキシ) エチルアミノスルホニル-フェニルを含む。R¹ の適切な意味は、ブromo、フ
 ルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル、フルオローオキセタニルピリミジニル、テ
 トラヒドロピラニルピリジニル、イソプロピルピリミジニル、イソプロピルメチルピラゾ
 リル、メチルスルホニルメチルピリジニル、モルホリニルピリミジニル、ヒドロキシイソ
 プロピルピリミジニル、シクロプロピルピリジニル、(メチル) シクロブチルジオール-
 ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、カルボキシー-3-アザビシクロ [3
 . 2. 1] オクタニル、メチル-スルホニルフェニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メ
 チルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルピペラジ
 ニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、ジメチルピリジニル、メチルピラゾ
 リル、オキソジアゼパニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ピリジニル、(カル
 ボキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、メトキシピリジニル、オキソピリジニル
 、(メチルスルホニル) メチルフェニル、メチルスルホキシミニルフェニル、(イミノ)
 (オキソ) チアジナニル、(オキソ) チアジナニル、(ジオキソ) チアジナニル、テトラ
 ヒドロピラニル-ピリミジニル；2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミ
 ジニル、シアノイソプロピル-ピリミジニル、(ヒドロキシ) オキセタニル-ピリドミ
 ニル、フルオロイソプロピルピリミジニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3.
 3. 1] ノナニル-ピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジ
 ニル、1H-ピリジン-2-オン、(メチル) -1H-ピリジン-2-オン、(シクロプロ
 ピル) -1H-ピリジン-2-オン、(シクロプロピル) スルホニル-フェニル、(イ
 ソプロピル) スルホニルフェニル、アミノスルホニル-フェニル、及び (ヒドロキシ) エ
 チルアミノスルホニル-フェニルを含む。

【0151】

R¹ の実例となる意味は、ブromo、フルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル、フ
 ルオローオキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、イソプロピルピ
 リミジニル、イソプロピルメチルピラゾリル、メチルスルホニルメチルピリジニル、モル
 ホリニルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリジニ
 ル、(メチル) シクロブチルジオール-ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニ
 ル、カルボキシー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、メチル-スルホニルフェ
 ニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルピ
 ペラジニルピリジニル、メチルピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニ
 ル、ジメチルピリジニル、メチルピラゾリル、オキソジアゼパニルピリミジニル、ピペラ
 ジニルピリジニル、ピリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、
 メトキシピリジニル、オキソピリジニル、(メチルスルホニル) メチルフェニル、メチル
 スルホキシミニルフェニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニル、(オキソ) チアジナニ
 ル及び (ジオキソ) チアジナニルを含む。

【0152】

一般的に、R² は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチ
 ル若しくはトリフルオロメトキシ；又は-OR^a；又は場合によって置換されたC₁~6
 アルキルを表す。

【0153】

R^2 上の場合による置換基の一般的な例としては、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルなどがある。

【0154】

R^2 上の特定の置換基の一般的な例としては、エトキシカルボニルなどがある。

【0155】

第1の実施形態において、 R^2 は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^2 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^2 は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、 R^2 は、クロロを表す。第3の実施形態において、 R^2 は、シアノを表す。第4の実施形態において、 R^2 は、ニトロを表す。第5の実施形態において、 R^2 は、ヒドロキシを表す。第6の実施形態において、 R^2 は、トリフルオロメチルを表す。第7の実施形態において、 R^2 は、トリフルオロメトキシを表す。第8の実施形態において、 R^2 は、 $-OR^a$ を表す。第9の実施形態において、 R^2 は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^2 は、非置換メチルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^2 は、非置換エチルを表す。当実施形態のさらなる態様において、 R^2 は、一置換メチル又は一置換エチルを表す。

10

【0156】

R^2 の一般的な意味は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-OR^a$ 、メチル及びエトキシカルボニルエチルを含む。

【0157】

R^2 の特定の意味は、水素及びフルオロを含む。

20

【0158】

一般的に、 R^3 は、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0159】

第1の実施形態において、 R^3 は、水素を表す。

【0160】

第2の実施形態において、 R^3 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^3 は、フルオロを表す。

【0161】

第3の実施形態において、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^3 は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^3 は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^3 は、メチルを表す。当実施形態の別の特定の態様において、 R^3 は、エチルを表す。

30

【0162】

特定の実施形態において、 R^3 は、水素を表す。

【0163】

一般的に、 R^4 は、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0164】

第1の実施形態において、 R^4 は、水素を表す。

【0165】

第2の実施形態において、 R^4 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^4 は、フルオロを表す。

40

【0166】

第3の実施形態において、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^4 は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^4 は、メチルを表す。当実施形態の別の特定の態様において、 R^4 は、エチルを表す。

【0167】

特定の実施形態において、 R^4 は、水素を表す。別の特定の実施形態において、 R^4 は、フルオロを表す。

【0168】

50

一般的に、 R^{5a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、若しくは $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0169】

一般的に、 R^{5a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン若しくはトリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $-OR^a$ 、若しくは $O-(CO)-R^d$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、それらの基のいずれも場合によって置換されていてもよい。

10

【0170】

R^{5a} 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$)シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$)アルキルスルホニル($C_1 \sim 6$)アルキル、ジ($C_1 \sim 6$)アルキルアミノカルボニル、オキソ、及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0171】

R^{5a} 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、 $N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ$ 、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、 $N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ$ 、ビス(メチルスルホニル)アミノ、 $N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノ$ 、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシアキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)($N-メチル$)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

30

【0172】

第1の実施形態において、 R^{5a} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{5a} は、ヒドロキシを表す。第3の実施形態において、 R^{5a} は、ハロゲンを表す。この実施形態の一態様において、 R^{5a} は、フルオロを表す。第4の実施形態において、 R^{5a} は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 R^{5a} は、 $-NR^bR^c$ を表す。当実施形態の一態様において、 R^{5a} は、 $-NH_2$ を表す。第6の実施形態において、 R^{5a} は、 $-NR^cC(O)R^d$ を表す。第7の実施形態において、 R^{5a} は、 $-C(O)-NR^cR^d$ を表す。第8の実施形態において、 R^{5a} は、 $-NHS(O)_2R^e$ を表す。第9の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S-R^a$ を表す。第10の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)-R^a$ を表す。第11の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2R^a$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2-CH_3$ を表す。第12の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)(N-R^d)R^a$ を表す。第1

40

50

3の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2(N-R^d)$ を表す。第14の実施形態において、 R^{5a} は、 $-OR^a$ を表す。この実施形態の一態様において、 R^a は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。この実施形態の第2の態様において、 R^a は、場合によって置換されたアリールである。この実施形態の第3の態様において、 R^a は、場合によって置換されたヘテロアリールである。第15の実施形態において、 R^{5a} は、 $-O-(CO)-R^d$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、 $-O-(CO)-CH_3$ を表す。第16の実施形態において、 R^{5a} は、 $-C(O)-OR^d$ を表す。第17の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{5a} は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の第2の態様において、 R^{5a} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、メチルを表す。第18の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。第19の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

10

【0173】

第20の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換されたアリールを表す。第21の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルを表す。

【0174】

第22の実施形態において、 R^{5a} は、シアノを表す。

【0175】

一般的に、 R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、若しくは $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0176】

一般的に、 R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン若しくはトリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $-OR^a$ 若しくは $O-(CO)R^d$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、それらの基のいずれも場合によって置換されていてもよい。

30

【0177】

R^{5b} 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$)シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$)アルキルスルホニル($C_1 \sim 6$)アルキル、ジ($C_1 \sim 6$)アルキルアミノカルボニル、オキソ、及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0178】

R^{5b} 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、 $N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ$ 、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、 $N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ$ 、ビス(メチルスルホニル)アミノ、 $N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノ$ 、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシ

40

50

カルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノ-カルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノ-スルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(*N*-メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0179】

第1の実施形態において、 R^{5b} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{5b} は、ヒドロキシを表す。第3の実施形態において、 R^{5b} は、ハロゲンを表す。この実施形態の一態様において、 R^{5b} は、フルオロを表す。第4の実施形態において、 R^{5b} は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 R^{5b} は、 $-NR^bR^c$ を表す。当実施形態の一態様において、 R^{5b} は、 $-NH_2$ を表す。第6の実施形態において、 R^{5b} は、 $-NR^cC(O)R^d$ を表す。第7の実施形態において、 R^{5b} は、 $-C(O)-NR^cR^d$ を表す。第8の実施形態において、 R^{5b} は、 $-NHS(O)_2R^e$ を表す。第9の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S-R^a$ を表す。第10の実施形態において、 R^{5b} は、 $-S(O)-R^a$ を表す。第11の実施形態において、 R^{5b} は、 $S(O)_2R^a$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5b} は、 $-S(O)_2-CH_3$ を表す。第12の実施形態において、 R^{5b} は、 $-S(O)(N-R^d)R^a$ を表す。第13の実施形態において、 R^{5b} は、 $-S(O)_2(N-R^d)$ を表す。第14の実施形態において、 R^{5b} は、 $-OR^a$ を表す。この実施形態の一態様において、 R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。この実施形態の第2の態様において、 R^a は、アリールである。この実施形態の第3の態様において、 R^a は、ヘテロアリールである。第15の実施形態において、 R^{5b} は、 $-O-(CO)-R^d$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5b} は、 $-O-(CO)-CH_3$ を表す。第16の実施形態において、 $-C(O)-OR^d$ 。第17の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{5b} は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の第2の態様において、 R^{5b} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5b} は、メチルを表す。第18の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。第19の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。第20の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換されたアリールを表す。第21の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルを表す。第22の実施形態において、 R^{5b} は、シアノを表す。

【0180】

特に、 R^{5b} は、水素又はメチルを表す。

【0181】

代替実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、カルボニル、チオカルボニル又は $-C=N-OH$ を表す。

【0182】

当代替実施形態の一態様において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、カルボニルを表す。

【0183】

当代替実施形態の第2の態様において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、チオカルボニルを表す。

【0184】

当代替実施形態の別の態様において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、 $-C=N-OH$ を表す。

【0185】

R^{5a} の特定の意味は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、 $-N(C$

10

20

30

40

50

$\text{H}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}_3$ 、メチル、メトキシ、(ヒドロキシ)エトキシ、(ヒドロキシ)プロポキシ及び2-オキソ-1-ピロリジニルを含む。

【0186】

R^{5a} の選択される意味は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}_3$ 、メチル及びメトキシを含む。

【0187】

R^{5b} の選択される意味は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}_3$ 、メチル及びメトキシを含む。

10

【0188】

特定の実施形態において、 R^{5a} は、上で定義した通りであり、 R^{5b} は、水素を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、ヒドロキシである。

【0189】

別の特定の実施形態において、 R^{5a} は、上で定義した通りであり、 R^{5b} は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、好ましくはメチルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、ヒドロキシである。

【0190】

一般的に、 R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル；又は $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^d)\text{R}^a$ 若しくは $-\text{O}-(\text{CO})\text{R}^d$ ；又は $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0191】

一般的に、 R^6 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルを表す。

【0192】

特定の実施形態において、 R^6 は、水素を表す。

【0193】

代替実施形態において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキルを形成している。

30

【0194】

別の代替実施形態において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを形成している。この実施形態による特定の態様において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ ジヒドロベンゾフランを形成している。この実施形態による特定の第2の態様において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ ジヒドロベンゾフランを形成している。この実施形態による特定の第3の態様において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ ジヒドロイソインドールを形成している。この実施形態による特定の第4の態様において、 R^6 及びYは、それらが結合している炭素と一緒に $\text{C}_3 \sim 7$ ジヒドロイソインドロンを形成している。

40

【0195】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上、又はヘテロ環部分 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 上の適切な置換基の一般的な例としては、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ($\text{C}_1 \sim 6$)アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ($\text{C}_1 \sim 6$)アルキル、アミノ($\text{C}_1 \sim 6$)アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($\text{C}_1 \sim 6$)アルキルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキル

50

カルボニルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル及びジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニルなどがある。 R^a 上の場合による置換基の追加の例としては、2-オキソ-1-ピロリジニルなどがある。

【0196】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上の、又はヘテロ環部分-N R^b R^c 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、アセチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル及びジメチルアミノカルボニルなどがある。

10

【0197】

適切には、 R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル又はヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0198】

R^a の選択される意味は、メチル、エチル、ベンジル及びイソインドリルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。 R^a の追加の意味は、プロピルを含む。

【0199】

R^a 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ及びオキソなどがある。 R^a 上の適切な置換基の追加の例としては、2-オキソ-1-ピロリジニルなどがある。

【0200】

R^a 上の特定の置換基の適切な例としては、メトキシ、オキソ、ヒドロキシ及び2-オキソ-1-ピロリジニルなどがある。

30

【0201】

R^a 上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ及びオキソなどがある。

【0202】

一実施形態において、 R^a は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^a は、理想的には非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^a は、理想的には置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、メトキシエチルを表す。別の実施形態において、 R^a は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^a は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^a は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。別の実施形態において、 R^a は、場合によって置換されたアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、理想的には非置換アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、とりわけベンジルを表す。さらなる実施形態において、 R^a は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。さらなる実施形態において、 R^a は、場合によって置換されたヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、例えば、ジオキソイソインドリルプロピルを表す。さらなる実施形態において、 R^a は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルを表す。さらなる実施形態において、 R^a は、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

40

【0203】

R^a の特定の意味は、メチル、メトキシエチル、ベンジル及びジオキソイソインドリルプロピルを含む。 R^a の追加の特定の意味は、(ヒドロキシ)エチル、(ヒドロキシ)

50

プロピル及び2-オキソ-1-ピロリジニル-エチルを含む。

【0204】

特定の態様において、R^bは、水素若しくはトリフルオロメチル、又はC₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～7シクロアルキル(C₁～6)アルキル、アリール、アリール(C₁～6)アルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～6)アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0205】

R^bの選択される意味は、水素、又はC₁～6アルキル、アリール(C₁～6)アルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル若しくはC₃～7ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0206】

R^bの一般的な意味は、水素及びC₁～6アルキルを含む。

【0207】

実例としては、R^bは、水素若しくはトリフルオロメチル、又はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニルメチル、テトラヒドロフリルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、チアゾリジニルメチル、イミダゾリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、テトラヒドロキノリニルメチル、ピペラジニルプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピリジニル、インドリルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0208】

R^bの代表的な意味は、水素、又はメチル、エチル、n-プロピル、ベンジル、ピロリジニル若しくはモルホリニルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0209】

R^b上の適切な置換基の選択される例としては、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、C₂～6アルコキシカルボニル、ジー(C₁～6)アルキルアミノ及びC₂～6アルコキシカルボニルアミノなどがある。

【0210】

R^b上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、tert-ブトキシカルボニル、ジメチルアミノ及びtert-ブトキシカルボニルアミノなどがある。

【0211】

R^bの特定の意味は、水素、メチル、メトキシエチル、メチルチオエチル、メチルスルフィニルエチル、メチルスルホニルエチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、ジメチルアミノ-エチル、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル、ジヒドロキシプロピル、ベンジル、ピロリジニル、tert-ブトキシカルボニルピロリジニル及びモルホリニルプロピルを含む。

【0212】

一実施形態において、 R^b は、水素を表す。別の実施形態において、 R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。

【0213】

R^c の選択される意味は、水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているもよい。

【0214】

特定の態様において、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルを表す。

【0215】

R^c の代表的な意味は、水素、又はメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているもよい。

【0216】

R^c 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル及び $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルなどがある。

【0217】

R^c 上の特定の置換基の選択される例としては、アセチル及び *tert*-ブトキシカルボニルなどがある。

【0218】

R^c の特定の意味は、水素、メチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、アセチルピペリジニル及び *tert*-ブトキシカルボニルピペリジニルを含む。

【0219】

適切には、 R^c は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。一実施形態において、 R^c は、水素である。別の実施形態において、 R^c は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチル又はエチル、特にメチルを表す。さらなる実施形態において、 R^c は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。

【0220】

或いは、 $-NR^bR^c$ 部分は、適切にはアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモモルホリン-4-イル又はホモピペラジン-1-イル、(イミノ)(オキソ)チアジナン-4-イル、(オキソ)チアジナン-4-イル又は(ジオキソ)チアジナン-4-イルを表し得、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているもよい。

【0221】

ヘテロ環部分 $-NR^bR^c$ 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ($C_1 \sim 6$)アルキル、アミノ($C_1 \sim 6$)アルキル、シアノ、オキソ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル-アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

【0222】

ヘテロ環部分 $-NR^bR^c$ 上の特定の置換基の選択される例としては、メチル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、シアノ、オキソ、アセチル、カルボキシ、エトキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

【0223】

10

20

30

40

50

ヘテロ環部分-NR^bR^cの特定の意味は、アゼチジン-1-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル、ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル、(ヒドロキシ)(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル、アミノメチル-アゼチジン-1-イル、シアノアゼチジン-1-イル、カルボキシアゼチジン-1-イル、アミノアゼチジン-1-イル、アミノカルボニルアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、アミノメチルピロリジン-1-イル、オキソピロリジン-1-イル、アセチルアミノメチルピロリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル、オキソ-オキサゾリジン-3-イル、ヒドロキシイソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、オキソチアゾリジン-3-イル、ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ヒドロキシピペリジン-1-イル、ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル、アミノピペリジン-1-イル、アセチルアミノピペリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル、メチルスルホニルアミノピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、メチルピペラジン-1-イル、メチルスルホニルピペラジン-1-イル、オキソピペラジン-1-イル、アセチルピペラジン-1-イル、エトキシカルボニルピペラジン-1-イル、オキソホモピペラジン-1-イル、(イミノ)(オキソ)チアジナン-4-イル、(オキソ)チアジナン-4-イル及び(ジオキソ)チアジナン-4-イルを含む。

10

【0224】

適切には、R^dは、水素、又はC₁~₆アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0225】

R^dの適切な意味の選択される例としては、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、チアゾリジニル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリルなどがあり、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0226】

R^d上の適切な置換基の選択される例としては、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、オキソ、C₂~₆アルキルカルボニルオキシ及びジ(C₁~₆)アルキルアミノなどがある。

30

【0227】

R^d上の特定の置換基の選択される例としては、フルオロ、メチル、メトキシ、オキソ、アセトキシ及びジメチルアミノなどがある。

【0228】

一実施形態において、R^dは、水素を表す。別の実施形態において、R^dは、場合によって置換されたC₁~₆アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R^dは、理想的には非置換C₁~₆アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、2-メチルプロピル又はtert-ブチル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、R^dは、理想的には置換C₁~₆アルキル、例えば、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル及びトリフルオロエチルを含む、置換メチル又は置換エチルを表す。

40

【0229】

別の実施形態において、R^dは、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、R^dは、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、R^dは、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。当実施形態のさらなる態様において、R^dは、二置換アリール、例えば、ジメトキシフェニルを表す。

【0230】

さらなる実施形態において、R^dは、場合によって置換されたヘテロアリール、例えば、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル又はチアゾリルを表す。別の実施形態において、R^dは、場合によって置換されたC₃~₇シクロアルキル、

50

例えば、シクロプロピル又はシクロブチルを表す。

【0231】

さらなる実施形態において、 R^d は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、例えば、チアゾリジニル又はオキソチアゾリジニルを表す。

【0232】

R^d の特定の意味の選択される例としては、水素、メチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル、エチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ジメトキシフェニル、チアゾリジニル、オキソチアゾリジニル、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル及びチアゾリルなどがある。

10

【0233】

R^d の選択される意味の特定の例としては、水素及びメチルなどがある。

【0234】

適切には、 R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0235】

R^e 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルなどがある。

【0236】

一実施形態において、 R^e は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、理想的には非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、メチル又はプロピル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 R^e は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^e は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^e は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。さらなる実施形態において、 R^e は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

20

【0237】

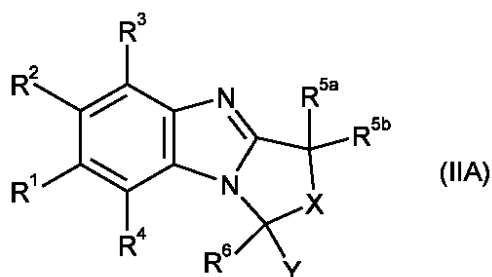
R^e の選択される意味は、メチル、プロピル及びメチルフェニルを含む。

【0238】

本発明による化合物の1つのサブクラスは、以下の式 (IIA) の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

30

【化3】



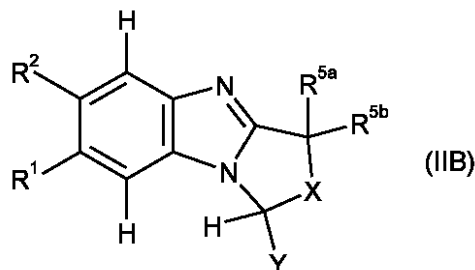
40

(式中、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^6 は、上で定義した通りである)。

【0239】

上記の式 (IIA) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 (IIB) の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化 4】



(式中、

R^1 は、ハロゲン又はシアノ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール、ヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又は場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

X は、酸素原子若しくは硫黄原子、又は $-S(O)$ 、 $-N-R^d$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表し、

R^{5a} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、又はトリフルオロメチル；又は $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-(CO)NR^cR^d$ 、 $-NHS(O)_2R^e$ 、 $-S-R^a$ 、 $-(SO)-R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-S(O)_2(N-R^d)$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)_2R^d$ 、又は $-O(CO)-R^d-$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^{5b} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ若しくはトリフルオロメチル、又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは

R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒になったとき、カルボニル、チオカルボニル又は $-C=N-OH$ を表し、

Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、式 (I) の化合物について上で定義した通りである。

【0240】

R^1 、 R^2 、 R^{5a} 及び R^{5b} 上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ- ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-オキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、オキソ、アミノ、アミ

ノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-アミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ- ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、[($C_1 \sim 6$) アルコキシ] (ヒドロキシ) ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、[($C_1 \sim 6$) アルキルチオ] (ヒドロキシ) - ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、N- [($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ- ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、N- [ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、オキソ ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルキルヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、N- [($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニル] アミノ、($C_2 \sim 6$) アルキル-カルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 6$ アルケニルカルボニルアミノ、ビス [($C_3 \sim 6$) アルケニルカルボニル] アミノ、N- [($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [($C_3 \sim 7$) シクロアルキルカルボニル] アミノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル-アミノ、N- [($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル] アミノ、ビス [($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル] アミノ、N- [($C_1 \sim 6$) アルキル] -N- [カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、カルボキシ- ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルオキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、モルホリニル ($C_1 \sim 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルメチリデニル、カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω 、- ($C_1 \sim 6$) アルキル- Ω 、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ-カルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、[($C_1 \sim 6$) アルキル] [N- ($C_1 \sim 6$) アルキル] -スルホキシミニル及びヘテロアリールから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。 R^1 、 R^2 、 R^{5a} 及び R^{5b} 上の場合による置換基の追加の例としては、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-スルホニル及びヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルなどがある。

【0241】

R^1 、 R^2 、 R^{5a} 及び R^{5b} 上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブromo、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレン-ジオキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ) (メチル) プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ) - (メトキシ) (メチル) プロピルアミノ、(ヒドロキシ) (メチルチオ) ブチルアミノ、N- (ヒドロキシエチル) -N- (メチル) アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノ) (メチル) プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、シクロプロピル、(シクロプロピル) (ヒドロキシ) プロピルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、アセチルアミノメチル、エチニルカルボニルアミノ、ビス(エチニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル) (N-メチル) スルホキシミニル及びトリアゾリルなどがある。R¹、R²、R^{5a}及びR^{5b}上の特定の置換基の追加の例としては、シアノシソプロピル(cyanosisopropyl)、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

【0242】

R¹、R²、R^{5a}及びR^{5b}上の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、ヒドロキシ、メチルスルホニル、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、カルボキシ、メチルスルホキシミニル、アセチル、シアノシソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

【0243】

一般的に、R¹は、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、アリール、C₃~7ヘテロシクロアルキル、C₃~7ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル(C₁~6)アルキル-アリール、ヘテロアリール(C₃~7)ヘテロシクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキル-ヘテロアリール、(C₄~7)シクロアルケニル-ヘテロアリール、(C₄~9)ビスシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、(C₄~9)ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール又は(C₄~9)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0244】

適切には、R¹は、アリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、(C₄~9)ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール、又は(C₄~9)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい。

【0245】

より一般的には、 R^1 は、アリール、ヘテロアリール又は ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0246】

第1の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、ブromoを表す。

【0247】

第2の実施形態において、 R^1 は、シアノを表す。

10

【0248】

第3の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたエチルを表す。

【0249】

第4の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたブチニルを表す。

【0250】

第5の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたフェニルを表す。

【0251】

20

第6の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

【0252】

第7の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニルを表す。この実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換された1-H-ピリジン-2-オンを表す。

【0253】

第8の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の選択される態様において、 R^1 は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0254】

第9の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) -ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニルを表す。

【0255】

第10の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) -ヘテロシクロアルキル-を表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニルを表す。

40

【0256】

第11の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシ

50

クロペンチルピリミジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロプロピルピリジニルを表す。

【0257】

第12の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 7$)-シクロアルケニル-ヘテロアリールを表す。

【0258】

第13の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニルを表す。当実施形態の第9の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第10の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第11の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第12の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第13の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第14の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第15の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第16の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第17の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第18の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキサゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第19の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第20の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチアジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第21の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニルを表す。当実施形態の第22の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピラジニルを表す。当実施形態の第23の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。当実施形態の第23の態様において、 R^1 は、(イミノ)(オキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。当実施形態の第24の態様において、 R^1 は、(オキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。当実施形態の第25の態様において、 R^1 は、(ジオキソ)チアジナニルピリミジニルを表す。

【0259】

第14の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリルを表す。

【0260】

第15の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)ーヘテロシクロアルケニルーヘテロアリールーを表す。

【0261】

第16の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)ーヘテロビシクロアルキルーヘテロアリールーを表す。この実施形態の一態様において、 R^1 は、3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^1 は、場合によって置換された3,7ージオキサー9ーアザビシクロ[3.3.1]ノナニルーピリミジニルを表す。

【0262】

第17の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)ースピロヘテロシクロアルキルーヘテロアリールーを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換された2ーオキサー7ーアザースピロ[3,5]ノナニルーピリミジニルを表す。

【0263】

第18の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)シクロアルキルー($C_1 \sim 6$)アルキルーヘテロアリールーを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニルーを表す。

【0264】

第19の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)ービシクロアルキルーヘテロアリールーを表す。

【0265】

きわめて適切には、 R^1 は、ブromo若しくはシアノ；又はエチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,2,3,6ーテトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、シクロヘキシルピラゾリル、シクロヘキシルピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルーピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチルピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリジニル、ビシクロ[3.1.0]ヘキサニルーピリミジニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルーピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルピリミジニル、ピロリジニルーピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルーピリミジニル、ヘキサヒドロー[1,2,5]チアジアゾロ[2,3-a]ピラジニルピリミジニル、モルホリニルーピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニルピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、オキセタニルピラジニル、ピペリジニルーピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、3ーアザビシクロ[3.1.0]ーヘキサニルピリジニル、3ーアザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリダジニル、3ーアザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルーピリミジニル、2ーオキサー5ーアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルピリミジニル、3ーアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルーピリミジニル、3ーアザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリジニル、3ーアザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルーピリミジニル、2ーオキサビシクロ[2.2.2]オクタニルピリミジニル、3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、3ーオキサー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、3,6ージアザビシクロ[3.2.2]ノナ

10

20

30

40

50

ニルピリミジニル、3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] -ノナニルピリミジニル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニルピリミジニル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル又は2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニルピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニルピリミジニル、(オキソ) チアジナニルピリミジニル及び(ジオキソ) チアジナニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されている。さらに、 R^1 は、1-H-ピリジン-2-オンを表し、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されている。

10

【0266】

きわめて適切には、 R^1 は、フェニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、オキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ジアゼパニルピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、シクロブチピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニルピリミジニル、(オキソ) チアジナニルピリミジニル、(ジオキソ) チアジナニルピリミジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、又は1-H-ピリジン-2-オンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されている。

20

【0267】

実例として、 R^1 は、フェニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、オキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ジアゼパニルピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニルピリミジニル、(オキソ) チアジナニルピリミジニル、(ジオキソ) チアジナニルピリミジニル又はピペリジニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されている。

30

【0268】

R^1 上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ニトロ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキルオキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホニル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、($C_{1 \sim 6}$) アルコキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、N-[($C_{1 \sim 6}$) アルキル]-N-[ヒドロキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル] アミノ、($C_{2 \sim 6}$) アルキルカルボニルアミノ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルアミノ、N-[($C_{1 \sim 6}$) アルキル]-N-[($C_{1 \sim 6}$) アルキルスルホニル] アミノ、ビス [($C_{1 \sim 6}$) アルキル-スルホニル] アミノ、N-[($C_{1 \sim 6}$) アルキル]-N-[カルボキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキルアミノ、カルボキシ ($C_{3 \sim 7}$) シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキルアミノ、ホルミル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル、($C_{2 \sim 6}$) アルキル-カルボニルオキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、モルホリニル ($C_{1 \sim 6}$) アルコキシカルボニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル-メチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω 、-($C_{1 \sim 6}$) アルキル- Ω 、アミ

40

50

ノカルボニル、アミノスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホキシミニル、[(C₁ ~ 6) アルキル] [N-(C₁ ~ 6) アルキル] スルホキシミニル及びヘテロアリールから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。R¹ 上の場合による置換基の追加の例としては、(C₃ ~ 7) シクロアルキルスルホニル及びヒドロキシ(C₁ ~ 6) アルキルアミノスルホニルなどがある。

【0269】

R¹ 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C ~ 6 アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) C₁ ~ 6 アルキル、(C₃ ~ 7) シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホニル(C₁ ~ 6) アルキル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホキシミニル、ヘテロアリール、オキソ、カルボキシ、(シアノ) C₁ ~ 6 アルキル、(ハロ) C₁ ~ 6 アルキル、アミノスルホニル、(C₃ ~ 7) シクロアルキルスルホニル及びヒドロキシ(C₁ ~ 6) アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

【0270】

R¹ 上の場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、(ヒドロキシ) C₁ ~ 6 アルキル、(C₃ ~ 7) シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホニル(C₁ ~ 6) アルキル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホキシミニル、オキソ及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

【0271】

R¹ 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノ-カルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノ-スルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル)(N-メチル)スルホキシミニル及びトリアゾリルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。R¹ 上の特定の置換基の追加の例としては、シアノイソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルなどがある。

30

40

【0272】

R¹ 上の置換基の特定の例としては、フルオロ、メチル、イソプロピル、イソプロピルメチル、メチルスルホニルメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシイソプロピル、シクロプロピル、メチルスルホニル、カルボキシ、ヒドロキシメチル、アセチル、メチルスルホキシミニル、オキソ、メトキシ、アミノ-スルホニル、シアノイソプロピル、シクロプロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル及び(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0273】

50

特定の実施形態において、 R^1 は、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、 R^1 は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2-ヒドロキシブローパー2-イルにより置換されている。

【0274】

第2の特定の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルにより置換されている。この実施形態の一態様において、 R^1 は、メチルスルホニルにより置換されている。

【0275】

第3の特定の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンにより置換されている。この実施形態の一態様において、 R^1 は、フルオロにより置換されている。

【0276】

第4の特定の実施形態において、 R^1 は、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニルにより置換されている。この特定の実施形態の一態様において、 R^1 は、メチルスルホキシミニルにより置換されている。

【0277】

R^1 の選択される意味は、ブromo、シアノ、メトキシカルボニル-エチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、(メチルスルホニル)メチルフェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルアミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピロリジニル、オキソピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、(メチル)[N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ]ピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、フルオローピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル)-(トリフルオロエトキシ)ピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルメチルピリジニル、オキソピリジニル、(メチル)(オキソ)-ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノピリジニル、メチルアミノピリジニル、ジメチル-アミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、[ビス(メチルスルホニル)アミノ]ピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、イソプロピルピリミジニル、フルオロイソプロピル-ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシ-ピリミジニル、メチルチオピリミジニル、メチルスルホニルピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N-(カルボキシエチル)-N-(メチル)アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソプロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、カルボキシ-シクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシルピリジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、

10

20

30

40

50

ル、アセチルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミ
 ジニル、カルボキシシクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルピリミジ
 ニル、(カルボキシ)(メチル)シクロヘキシルーピリミジニル、(カルボキシ)(ヒド
 ロキシ)シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシルーピリミジニル
 、エトキシカルボニルシクロヘキシルピリミジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)
 ーシクロヘキシルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシルピリ
 ミジニル、カルボキシシクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチルピ
 リミジニル、カルボキシシクロヘキセニルーピリジニル、カルボキシシクロヘキセニルピ
 リミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニルピリミジニル、カルボキシビシクロ [
 3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリ
 10
 ミジニル、エトキシカルボニルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、カルボ
 キシビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルーピリミジニル、カルボキシビシクロ [2. 2.
 2] オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジ
 ニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、アセチル
 ピペリジニルピリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、[(カル
 ボキシ)(メチル)ーピペリジニル](フルオロ)ピリジニル、[(カルボキシ)(メチ
 ル)ピペリジニル](クロロ)ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル)(ピペ
 ラジニル)ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペ
 ラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルエ
 チルピペラジニルピリジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピ
 20
 リジニル、(tert-ブトキシカルボニルピペラジニル)(メチル)ピリジニル、メチ
 ルピペラジニルピリジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリジニル、カルボキシエチ
 ルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキ
 シカルボニルエチルピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニ
 ルーピリジニル、オキソチオモルホリニルピリジニル、ジオキソチオモルホリニルピリジ
 ニル、オキソジアゼパニルーピリジニル、フルオロオキセタニルピリミジニル、ヒドロキ
 シオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼチジニルーピリミジニル、(ヒドロキシ)
 (メチル)アゼチジニルピリミジニル、カルボキシアゼチジニルピリミジニル、(tert
 ーブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)アゼチジニルピリミジニル、テトラゾリルアゼ
 30
 チジニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニルピリミジニル、ヒドロキシピロ
 リジニルピリミジニル、カルボキシーピロリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチ
 ル)ピロリジニルピリミジニル、カルボキシメチルーピロリジニルピリミジニル、エトキ
 シカルボニルピロリジニルピリミジニル、フルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル
 、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル、ジフルオロピペリジニルーピリミジニ
 ル、(シアノ)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)
 ピペリジニルーピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(
 ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)ーピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシメチル)
)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペリジニルピリミジニル
 、オキソピペリジニルピリミジニル、(ホルミル)(メチル)ーピペリジニルピリミジニ
 40
 ル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(フルオロ)ピペリジニルー
 ピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(
 エチル)ピペリジニルーピリミジニル、(カルボキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジ
 ニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ーピペリジニルピリミジニル、(カル
 ボキシ)(ヒドロキシメチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)ー(メトキシ)
)ピペリジニルピリミジニル、(アミノ)(カルボキシ)ピペリジニルピリミジニル、カ
 ルボキシメチルピペリジニルピリミジニル、メトキシカルボニルピペリジニルピリミジ
 ニル、エトキシカルボニルーピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(フル
 オロ)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルピ
 リミジニル、(エチル)(メトキシカルボニル)ピペリジニルーピリミジニル、(イソプ
 ロピル)(メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)ー
 50

(メチル) ピペリジニルピリミジニル、(n-ブトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) (トリフルオロメチル) ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (ヒドロキシメチル) ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ) (メトキシカルボニル) ピペリジニル-ピリミジニル、(カルボキシ) (メトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、(メチル) - (モルホリニルエトキシカルボニル) ピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチルピペリジニル-ピリミジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、アセチルアミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシアミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、ヒドロキシオキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニル-ピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル、カルボキシピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチル-ピペラジニルピリミジニル、tert-ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニル、テトラゾリルメチル-ピペラジニルピリミジニル、トリオキソヘキサヒドロ- [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-a] ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニル-ピリミジニル、カルボキシモルホリニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) モルホリニルピリミジニル、カルボキシメチルモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジオキソ-チオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル、カルボキシオキサゼパニル-ピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (トリフルオロメチル) ピリミジニル、(オキソジアゼパニル) (メトキシ) ピリミジニル、(メチル) (オキソ) ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソ-チアジアゼパニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピラジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニル-ピラジニル、(エトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、イソプロピルメチルピラゾリル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル-ピリミジニル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-2-オキサー-5-アザビシクロ- [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ- [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル) (オキソ) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニル-ピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチリデニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、3-オキサー-8-アザビシクロ- [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニルピリミジニル、カルボキシ-3-オキサー-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) -5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル-ピリミジニル、カルボキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル-ピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 4] オクタニルピリミジニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 5] ノナニル-ピリミジニル、2-オキサー-7-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、(ジオキソ) (

10

20

30

40

50

メチル) - 2, 4, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカニルピリミジニル、メチルスルホキシミニルフェニル、(メチル) シクロブチルジオールーピリミジニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニルーピリミジニル、(オキソ) チアジナニルーピリミドニル及び(ジオキソ) チアジナニルーピリミジニルを含む。R¹ の追加の意味は、シアノイソプロピルーピリミジニル、3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、1 H - ピリジン - 2 - オン、(メチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン、(シクロプロピル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン、(シクロプロピル) スルホニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、(イソプロピル) スルホニルフェニル及び(ヒドロキシ) エチルアミノスルホニルフェニルを含む。R¹ の適切な意味は、プロモ、フルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル、フルオローオキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、イソプロピルピリミジニル、イソプロピルメチルピラゾリル、メチルスルホニルメチルピリジニル、モルホリニルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリジニル、(メチル) シクロブチルジオールーピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、カルボキシー 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、メチルスルホニルフェニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、ジメチルピリジニル、メチルピラゾリル、オキソジアゼパニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ピリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、メトキシピリジニル、オキソピリジニル、(メチルスルホニル) メチルフェニル、メチルスルホキシミニルフェニル、(イミノ) (オキソ) チアジナニル、(オキソ) チアジナニル、(ジオキソ) チアジナニル、テトラヒドロピラニルーピリミジニル; 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、シアノイソプロピルーピリミジニル、(ヒドロキシ) オキセタニルーピリミジニル、フルオロイソプロピルピリミジニル、3, 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルーピリミジニル、3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、1 H - ピリジン - 2 - オン、(メチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン、(シクロプロピル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン、(シクロプロピル) スルホニルフェニル、(イソプロピル) スルホニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、及び(ヒドロキシ) エチルアミノスルホニルフェニルを含む。

10

20

【0278】

30

R¹ の実例となる意味は、プロモ、フルオローテトラヒドロピラニルピリミジニル、フルオローオキセタニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、イソプロピルピリミジニル、イソプロピルメチルピラゾリル、メチルスルホニルメチルピリジニル、モルホリニルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、カルボキシー 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、メチルスルホニルフェニル、ヒドロキシメチルピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、ジメチルピリジニル、メチルピラゾリル、オキソジアゼパニルピリミジニル、ピペラジニルピリジニル、ピリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリミジニル、メトキシピリジニル、オキソピリジニル、及び(メチルスルホニル) メチルフェニルを含む。

40

【0279】

R² 上の場合による置換基の一般的な例としては、C₂ ~ C₆ アルコキシカルボニルなどがある。

【0280】

R² 上の特定の置換基の一般的な例としては、エトキシカルボニルなどがある。

【0281】

第1の実施形態において、R² は、水素を表す。

【0282】

第2の実施形態において、R² は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R

50

² は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、R² は、クロロを表す。

【0283】

第3の実施形態において、R² は、トリフルオロメチルを表す。

【0284】

第4の実施形態において、R² は、場合によって置換されたC₁ ~ ₆ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R² は、非置換メチルを表す。当実施形態の別の態様において、R² は、非置換エチルを表す。当実施形態のさらなる態様において、R² は、一置換メチル又は一置換エチルを表す。第5の実施形態において、R² は、シアノを表す。

【0285】

R² の一般的な意味は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル及びエトキシカルボニルエチルを含む。

10

【0286】

R² の特定の意味は、水素及びフルオロを含む。

【0287】

第1の実施形態において、Xは、酸素原子を表す。第2の実施形態において、Xは、硫黄原子を表す。

【0288】

第3の実施形態において、Xは、-S(O)を表す。

【0289】

第4の実施形態において、Xは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状C₁ ~ ₄ アルキレン鎖を表す。この実施形態によるXの一般的な意味は、メチレン(-CH₂-)、(メチル)メチレン、エチレン(-CH₂CH₂-)、(エチル)メチレン、(ジメチル)-メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンを含み、それらの鎖のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。この実施形態の一態様において、Xは、非置換直鎖状又は分枝状C₁ ~ ₄ アルキレン鎖を表す。この実施形態の第2の態様において、Xは、一置換直鎖状又は分枝状C₁ ~ ₄ アルキレン鎖を表す。この実施形態の第3の態様において、Xは、二置換直鎖状又は分枝状C₁ ~ ₄ アルキレン鎖を表す。

20

【0290】

この実施形態の特定の態様において、Xは、非置換メチレンを表す。

30

【0291】

第5の実施形態において、Xは、-NR^dを表す。この実施形態の特定の態様において、Xは、-NHを表す。

【0292】

第6の実施形態において、Xは、カルボニルを表す。

【0293】

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の一般的な置換基の例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ ₆ アルコキシ、アリール、-C(O)R^d、-CO₂R^d、-CONR^bR^c、-S(O)(N-R^d)R^a又は-SO₂NR^bR^cなどがある。

【0294】

Xの特定の意味は、メチレン、-S(O)、酸素原子及び硫黄原子を含む。

40

【0295】

第1の実施形態において、R^{5a} は、水素を表す。第2の実施形態において、R^{5a} は、ヒドロキシを表す。第3の実施形態において、R^{5a} は、ハロゲンを表す。この実施形態の一態様において、R^{5a} は、フルオロを表す。第4の実施形態において、R^{5a} は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、R^{5a} は、-NR^bR^cを表す。当実施形態の一態様において、R^{5a} は、-NH₂を表す。第6の実施形態において、R^{5a} は、-NR^cC(O)R^dを表す。第7の実施形態において、R^{5a} は、-C(O)-NR^cR^dを表す。第8の実施形態において、R^{5a} は、-NHS(O)₂R^eを表す。第9の実施形態において、R^{5a} は、-S-R^aを表す。第10の実施形態において、

50

R^{5a} は、 $-S(O)-R^a$ を表す。第11の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2R^a$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2-CH_3$ を表す。第12の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)(N-R^d)R^a$ を表す。第13の実施形態において、 R^{5a} は、 $-S(O)_2(N-R^d)$ を表す。第14の実施形態において、 R^{5a} は、 $-OR^a$ を表す。この実施形態の一態様において、 R^a は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。この実施形態の第2の態様において、 R^a は、場合によって置換されたアリールである。この実施形態の第3の態様において、 R^a は、場合によって置換されたヘテロアリールである。第15の実施形態において、 R^{5a} は、 $-O-(CO)-R^d$ を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、 $-O-(CO)-CH_3$ を表す。第16の実施形態において、 $-C(O)-OR^d$ 。第17の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{5a} は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の第2の態様において、 R^{5a} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、メチルを表す。第18の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。第19の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

10

【0296】

第20の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換されたアリールを表す。第21の実施形態において、 R^{5a} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルを表す。

【0297】

20

第22の実施形態において、 R^{5a} は、シアノを表す。

【0298】

R^{5a} の特定の意味は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CO)CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-O-(CO)-CH_3$ 、メチル、メトキシ、(ヒドロキシ)エトキシ、(ヒドロキシ)プロポキシ及び2-オキソ-1-ピロリジニルを含む。

【0299】

R^{5a} の選択される意味は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CO)CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-O-(CO)-CH_3$ 、メチル及びメトキシを含む。

30

【0300】

第1の実施形態において、 R^{5b} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{5b} は、ヒドロキシを表す。第3の実施形態において、 R^{5b} は、ハロゲンを表す。この実施形態の一態様において、 R^{5a} は、フルオロを表す。第4の実施形態において、 R^{5b} は、シアノを表す。第5の実施形態において、 R^{5b} は、トリフルオロメチルを表す。

【0301】

第6の実施形態において、 R^{5b} は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{5a} は、置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の第2の態様において、 R^{5b} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5b} は、メチルを表す。

40

【0302】

R^{5b} の選択される意味は、水素及びメチルを含む。

【0303】

特定の代替実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、カルボニルを表す。

【0304】

第2の特定の代替実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素と一緒にあったとき、チオカルボニルを表す。

【0305】

第3の特定の代替実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している炭素

50

と一緒になったとき、 $-C=N-OH$ を表す。

【0306】

特定の実施形態において、 R^{5a} は、上で定義した通りであり、 R^{5b} は、水素を表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、ヒドロキシである。

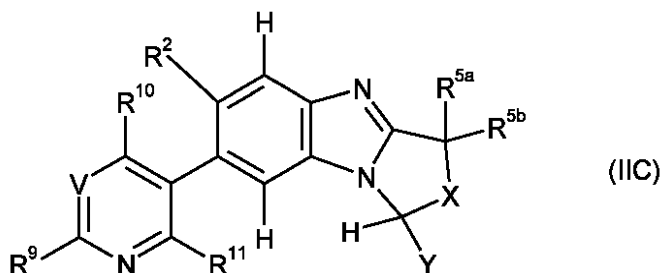
【0307】

別の特定の実施形態において、 R^{5a} は、上で定義した通りであり、 R^{5b} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、好ましくはメチルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^{5a} は、ヒドロキシである。

【0308】

上記の式 (IIB) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 (IIC) の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化5】



(式中、

V は、 $C-R^{12}$ 又は N を表し、

R^9 は、水素、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル]- $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] アミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル]- $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキルスルホニル] アミノ、ビス [($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル] アミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル]- $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルオキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、モルホリニル ($C_1 \sim 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル-メチリデニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、 $[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $[N-(C_1 \sim 6)$ アルキル] スルホキシミニルを表す、又は R^9 は、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル、($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いは R^9 は、場合によって置換された ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表す。

R^{10} 及び R^{11} は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ；又

は $-NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを独立に表し、

R^{12} は、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

X 、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^a 、 R^b 、 R^c は、上で定義した通りである）。

【0309】

一実施形態において、 V は、 $C-R^{12}$ を表す。別の実施形態において、 V は、 N を表す。

【0310】

一般的に、 R^9 は、水素、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $-N-[(C_1 \sim 6)$ アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、 $N-[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $-N-[(C_1 \sim 6)$ アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニル $-O$ ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボキシ、モルホリニル ($C_1 \sim 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルメチリデニル、若しくは ($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニルを表し、或いは R^9 は、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル $- (C_1 \sim 6)$ アルキル、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。さらに、 R^9 は、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキルスルホニル又は ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。適切には、 R^9 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_1 \sim 6$) アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、オキソ又はカルボキシを表す。或いは R^9 は、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル若しくは ($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル、又はシアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキルスルホニル若しくは ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0311】

適切には、 R^9 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、($C_1 \sim 6$) アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、オキソ又はカルボキシを表し；又は R^9 は ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル又は ($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0312】

R^9 が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0313】

R^9 が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロヘキシルメチルであり、その基は、1つ又は複数の置

10

20

30

40

50

換基により場合によって置換されていてもよい。

【0314】

R⁹が場合によって置換された(C₄~₇)シクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0315】

R⁹が場合によって置換された(C₄~₉)ビスクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニル及びビスクロ[2. 2. 2]オクタニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0316】

R⁹が場合によって置換された(C₃~₇)ヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロ[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル、(イミノ)(オキソ)チアジナニル、(オキソ)チアジナニル、(ジオキソ)チアジナニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0317】

R⁹が場合によって置換された(C₃~₇)ヘテロシクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、場合によって置換された1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである。

【0318】

R⁹が場合によって置換された(C₄~₉)ヘテロビスクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、2-オキサー5-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、3-アザビスクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、3-アザビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、2-オキサビスクロ[2. 2. 2]オクタニル、キヌクリジニル、2-オキサー5-アザビスクロ[2. 2. 2]オクタニル、3-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニル、8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 8-ジアザビスクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 6-ジアザビスクロ[3. 2. 2]ノナニル、3-オキサー7-アザビスクロ[3. 3. 1]ノナニル、3, 9-ジアザビスクロ[4. 2. 1]ノナニル及び3, 7-ジオキサー9-アザビスクロ[3. 3. 1]ノナニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0319】

R⁹が場合によって置換された(C₄~₉)スピロヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、5-アザスピロ[2. 3]ヘキサニル、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタニル、2-アザスピロ[3. 3]-ヘプタニル、2-オキサー6-アザスピロ[3. 3]ヘプタニル、2-オキサー6-アザスピロ[3. 4]オクタニル、2-オキサー6-アザスピロ[3. 5]ノナニル、2-オキサー7-アザスピロ[3. 5]ノナニル及び2, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]-デカニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0320】

R⁹が場合によって置換されたヘテロアリールを表す場合、一般的な意味は、トリアゾリル及び(メチル)トリアゾリルを含む。

【0321】

実例としては、R⁹は、水素、イソプロピル、イソプロピルメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、カルボキシーシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルアミノ、N-[カルボ

50

キシエチル] -N-メチル-アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ又はエトキシカルボニル-エチルを表し、或いはR⁹は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル-メチル、シクロヘキセニル、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、ビシクロ[2. 2. 2]-オクタニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロ-[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]-ヘキサニル、2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、3-アザビシクロ-[4. 1. 0]ヘプタニル、2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、8-アザビシクロ-[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、3-オキサー-7-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、5-アザスピロ[2. 3]ヘキサニル、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタニル又は2-アザスピロ-[3. 3]ヘプタニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。さらに、R⁹は、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、シアノイソプロピル、フルオロイソプロピル、メチルスルホキシミニル、シクロプロピルスルホニル、アミノスルホニル、イソプロピルスルホニル、又は(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルを表す。

【0322】

適切には、R⁹は、水素、イソプロピル、イソプロピルメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチルを表す。或いはR⁹は、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジアゼパニル、及び3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いはR⁹は、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、シアノイソプロピル、フルオロイソプロピル、メチルスルホキシミニル、シクロプロピルスルホニル、アミノスルホニル、イソプロピルスルホニル、又は(ヒドロキシ)エチルアミノスルホニルを表す。

【0323】

きわめて適切には、R⁹は、水素、イソプロピル、イソプロピルメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチルを表す。或いはR⁹は、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジアゼパニル、及び3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0324】

R⁹上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ(C₁~6)アルキル、シアノ、シアノ-(C₁~6)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₂~6アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロ-エトキシ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホニル(C₁~6)アルキル、オキソ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ、C₂~6アルキルカルボニルアミノ、(C₂~6)アルキルカルボニルアミノ-(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₁~6アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニル、モルホリニル-(C₁~6)アルコキシカルボニル、C₂~6アルコキシカルボニル(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルメチリデニル、本明

細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω 、 $-(C_1 \sim 6)$ アルキル $-\Omega$ 、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim 6)$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ジ $(C_1 \sim 6)$ アルキルアミノスルホニル、 $(C_1 \sim 6)$ アルキルスルホキシミニル及び $[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $[N-(C_1 \sim 6)$ アルキル]スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0325】

R^9 上の場合による置換基の選択される例としては、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、オキソ及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

【0326】

R^9 上の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、フルオロメチル、クロロ、ブロモ、シアノ、シアノメチル、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、モルホリニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチリデニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N-メチル)スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

【0327】

R^9 上の特定の置換基の選択される例としては、フルオロ、メチル、アセチル、オキソ及びカルボキシから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。 R^9 上の特定の置換基の追加の例としては、ヒドロキシなどがある。

30

【0328】

一般的に、 R^9 は、水素、フルオロ、フルオロイソプロピル、シアノ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、N-[カルボキシエチル]-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、エトキシカルボニルエチル、シクロプロピル、フルオロメチルシクロプロピル、アセチルアミノメチルシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、カルボキシシクロペンチル、カルボキシシクロヘキシル、(カルボキシ)(メチル)シクロヘキシル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)シクロヘキシル、カルボキシメチルシクロヘキシル、エトキシカルボニルシクロヘキシル、(メトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシル、(エトキシカルボニル)(メチル)シクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシルメチル、カルボキシシクロヘキセニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニル、カルボキシビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、エトキシカルボニルビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、カルボキシビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、カルボキシビシクロ[2.2.2]オクタニル、フルオロオキセタニル、ヒドロキシオキセタニル、ヒドロ

40

50

キシアゼチジニル、(ヒドロキシ)(メチル)ーアゼチジニル、カルボキシアゼチジニル、
 (tert-ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)アゼチジニル、テトラゾリルーアゼ
 チジニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、
 カルボキシーピロリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピロリジニル、カルボキシメチル
 ピロリジニル、エトキシカルボニルーピロリジニル、フルオロテトラヒドロピラニル、ヒ
 ドロキシテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ジフルオローピペリジニル、(シアノ)
 (メチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)
 ー(メチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニル、(ヒ
 ドロキシメチル)(メチル)ーピペリジニル、メチルスルホニルピペリジニル、オキソ
 ピペリジニル、(ホルミル)(メチル)ピペリジニル、アセチルピペリジニル、カルボキ
 シピペリジニル、(カルボキシ)(フルオロ)ピペリジニル、(カルボキシ)(メチル)
 ーピペリジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(トリフルオ
 ロメチル)ピペリジニル、(カルボキシ)ー(ヒドロキシ)ピペリジニル、(カルボキシ)
 (ヒドロキシメチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシ)ーピペリジニル、(ア
 ミノ)(カルボキシ)ピペリジニル、カルボキシメチルピペリジニル、メトキシカルボ
 ニルーピペリジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エチル)(メ
 トキシカルボニル)ピペリジニル、(イソプロピル)(メトキシカルボニル)ピペリジニ
 ル、(メトキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシカル
 ボニル)ピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、(エトキシカルボニル)ー(フ
 ルオロ)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エトキシ
 カルボニル)(トリフルオローメチル)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(ヒドロ
 キシメチル)ピペリジニル、(n-ブトキシカルボニル)ー(メチル)ピペリジニル、(メ
 チル)(モルホリニルエトキシカルボニル)ピペリジニル、エトキシカルボニルーメチ
 ルピペリジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニル、アセチルアミノスル
 ホニルーピペリジニル、メトキシアミノカルボニルピペリジニル、テトラゾリルピペリジ
 ニル、ヒドロキシオキサジアゾリルーピペリジニル、アミノスルホニルピペリジニル、ピ
 ペラジニル、メチルピペラジニル、シアノエチルピペラジニル、トリフルオロエチルーピ
 ペラジニル、メチルスルホニルピペラジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニル、オ
 キソピペラジニル、アセチルピペラジニル、カルボキシピペラジニル、tert-ブトキ
 シカルボニルピペラジニル、カルボキシメチルピペラジニル、カルボキシエチルピペラジ
 ニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニル
 、テトラゾリルメチルピペラジニル、トリオキソヘキサヒドロー[1, 2, 5]チアジア
 ゴロ[2, 3-a]ピラジニル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ヒドロキシメチ
 ルーモルホリニル、カルボキシモルホリニル、(カルボキシ)(メチル)モルホリニル、
 カルボキシメチルーモルホリニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキ
 ソチオモルホリニル、カルボキシーアゼパニル、カルボキシオキサゼパニル、オキソジア
 ゼパニル、(メチル)(オキソ)ジアゼパニル、ジオキソーチアジアゼパニル、カルボキ
 シー3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、(カルボキシ)(メチル)ー3-アザ
 ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、メトキシカルボニルー3-アザビシクロ[3. 1.
 0]ヘキサニル、エトキシカルボニルー3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、
 2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、カルボキシー2-オキサー5
 -アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、カルボキシー3-アザビシクロ[3. 1. 1]
]ヘプタニル、カルボキシー3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、メトキシカル
 ボニルー3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、エトキシカルボニルー3-アザ
 ビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、(ヒドロキシ)(メチル)(オキソ)ー2-オキサ
 ビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、カルボキシー3-アザビシクロ[3. 2. 1]オク
 タニル、メトキシカルボニルー3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、オキソー8
 -アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、エトキシカルボニルメチリデニルー8-アザ
 ビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー8-アザビシクロ[3. 2. 1]オク
 タニル、オキソー3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、カルボキシー3-オ

10

20

30

40

50

キサー7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、(カルボキシ) (メチル) -5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル、カルボキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 4] オクタニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2-オキサー-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル、(ジオキソ) (メチル) -2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニル、(メチル) シクロブチルジオール、(イミノ) (オキソ) チアジナニル、(オキソ) チアジナニル又は(ジオキソ) チアジナニルを表す。さらに、 R^9 は、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、シアノイソプロピル、フルオロイソプロピル、メチルスルホキシミニル、シクロプロピルスルホニル、アミノスルホニル、イソプロピルスルホニル、又は(ヒドロキシ) エチルアミノスルホニルを表す。

【0329】

R^9 の適切な意味は、フルオロテトラヒドロピラニル、フルオロオキセタニル、テトラヒドロピラニル、イソプロピル、メチルスルホニル、ヒドロキシイソプロピル、モルホリニル、シクロプロピル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アセチルピペラジニル、オキソジアゼパニル、及び(メチル) (カルボキシ) ピペリジニル、ヒドロキシオキセタニル、メチルスルホキシミニル、2-オキサー-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、シアノイソプロピル、フルオロイソプロピル、メチルスルホキシミニル、シクロプロピルスルホニル、アミノスルホニル、イソプロピルスルホニル、及び(ヒドロキシ) エチルアミノスルホニルを含む。

【0330】

R^9 の実例となる意味は、フルオロテトラヒドロピラニル、フルオロオキセタニル、テトラヒドロピラニル、イソプロピル、メチルスルホニル、ヒドロキシイソプロピル、モルホリニル、シクロプロピル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アセチルピペラジニル、オキソジアゼパニル、及び(メチル) (カルボキシ) ピペリジニルを含む。

【0331】

一実施形態において、 R^{10} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{10} は、ハロゲンを表す。第3の実施形態において、 R^{10} は、シアノを表す。第4の実施形態において、 R^{10} は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 R^{10} は、ヒドロキシを表す。第6の実施形態において、 R^{10} は、 $-NR^bR^c$ を表す。この実施形態の一態様において、 R^{10} は、 $-NH_2$ を表す。第7の実施形態において、 R^{10} は、 $-OR^a$ を表す。当実施形態の一態様において、 R^{10} は、メトキシを表す。第8の実施形態において、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{10} は、メチルを表す。第9の実施形態において、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{10} は、メチルスルホニルを表す。

【0332】

一実施形態において、 R^{11} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{11} は、ハロゲンを表す。第3の実施形態において、 R^{11} は、シアノを表す。第4の実施形態において、 R^{11} は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 R^{11} は、ヒドロキシを表す。第6の実施形態において、 R^{11} は、 $-NR^bR^c$ を表す。この実施形態の一態様において、 R^{11} は、 $-NH_2$ を表す。第7の実施形態において、 R^{11} は、 $-OR^a$ を表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、メトキシを表す。第8の実施形態において、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、メチルを表す。第9の実施形態において、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、メチルスルホニルを表す。

【0333】

R^{10} 及び R^{11} の特定の意味は、水素、メチル及びメチルスルホニルを独立に含む。

【0334】

概して、 R^{12} は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0335】

R^{12} の特定の意味は、水素及びメチルを含む。

【0336】

上記の式 (IIC) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 (IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、(IIH)、(IIJ)、(IIK)、(IIL)、(IIM) 及び (IIN) の化合物並びにそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

(IID)

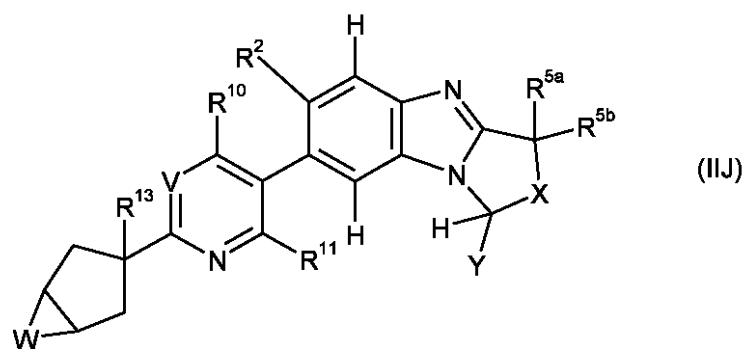
(IIE)

(IIF)

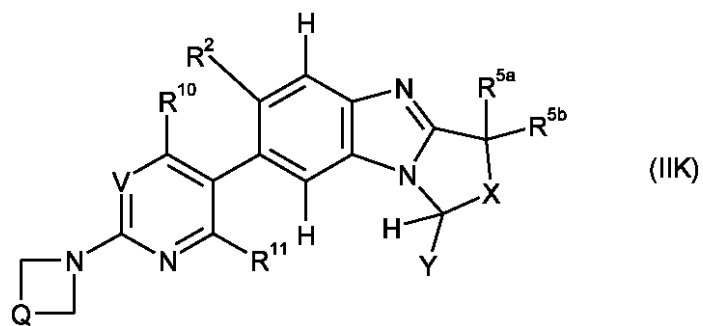
(IIIG)

(IIIH)

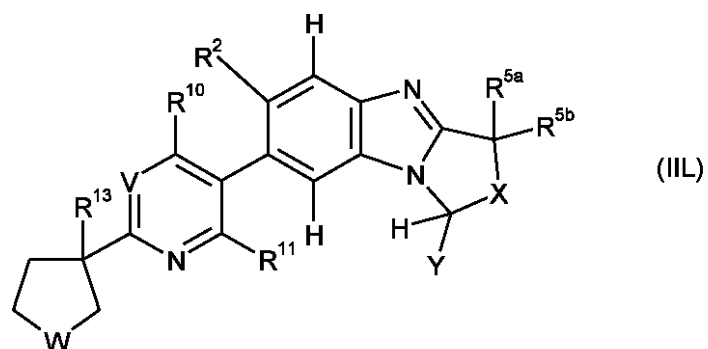
【化 6 - 2】



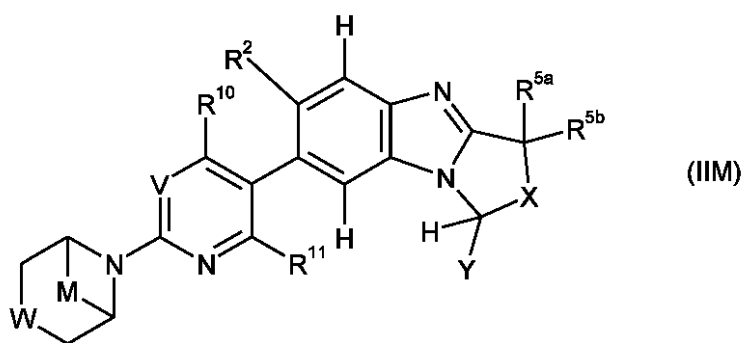
10



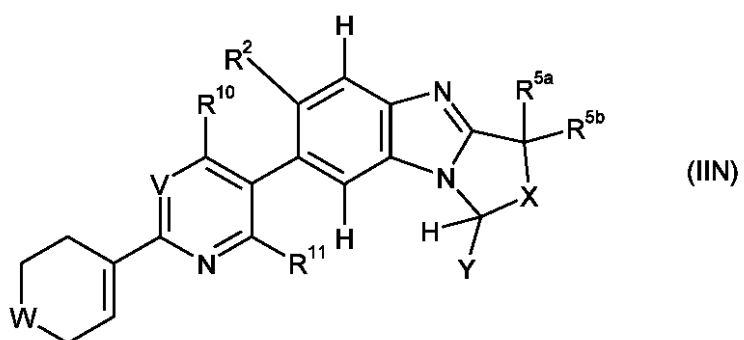
20



30



40



(式中、

50

Tは、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、

Uは、 $\text{C}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O}_2)$ を表し、

Wは、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^{\text{d}})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{1 4}})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{\text{1 5}})(\text{R}^{\text{1 6}})$ を表し、

$-\text{M}-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{W}-\text{CH}_2$ を表し、

Qは、 $\text{C}(\text{R}^{\text{1 5}})(\text{R}^{\text{1 6}})$ を表し、

$\text{R}^{\text{1 3}}$ は、水素、シアノ、ハロゲン、ハロ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、アミノ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、ジ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルアミノ、($\text{C}_{2\sim 6}$)アルキルカルボニルアミノ、($\text{C}_{2\sim 6}$)アルキルカルボニルアミノ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホニルアミノ又は($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホニルアミノ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルを表し、

$\text{R}^{\text{1 4}}$ は、水素、シアノ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホニル($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、ホルミル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、 $-(\text{C}_{1\sim 6})$ アルキル Ω 、アミノカルボニル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル又はジ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルアミノスルホニルを表し、

$\text{R}^{\text{1 5}}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、ホルミル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、アミノスルホニル、($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホキシミニル、 $[(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル}][\text{N}-(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル}]$ スルホキシミニル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、又は $-(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル}\Omega$ を表し、

$\text{R}^{\text{1 6}}$ は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $-(\text{C}_{1\sim 6})$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、アミノ又はカルボキシを表し、

V、X、 R^{2} 、 $\text{R}^{\text{5 a}}$ 、 $\text{R}^{\text{5 b}}$ 、 $\text{R}^{\text{1 0}}$ 及び $\text{R}^{\text{1 1}}$ は、上で定義した通りである。

【0337】

一般的に、Wは、 O 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{1 4}})$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^{\text{d}})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{\text{1 5}})(\text{R}^{\text{1 6}})$ を表す。

【0338】

一般的に、Wは、 O 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{1 4}})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{\text{1 5}})(\text{R}^{\text{1 6}})$ を表す。

【0339】

第1の実施形態において、Wは、 O を表す。第2の実施形態において、Wは、 S を表す。第3の実施形態において、Wは、 $\text{S}(\text{O})$ を表す。第4の実施形態において、Wは、 $\text{S}(\text{O})_2$ を表す。第5の実施形態において、Wは、 $\text{N}(\text{R}^{\text{1 4}})$ を表す。第6の実施形態において、Wは、 $\text{C}(\text{R}^{\text{1 5}})(\text{R}^{\text{1 6}})$ を表す。第7の実施形態において、Wは、 $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^{\text{d}})$ を表す。

【0340】

一実施形態において、 $-\text{M}-$ は、 $-\text{CH}_2-$ を表す。第2の実施形態において、 $-\text{M}-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。第3の実施形態において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{W}-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の一態様において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の第2の態様において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^{\text{d}})-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の第3の態様において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の第4の態様において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の第5の態様において、Mは、 $\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2$ を表す。当実施形態の第6の態様において、Mは、 CH_2-N

10

20

30

40

50

(R^{14}) - CH_2 を表す。当実施形態の第 7 の態様において、M は、 $CH_2 - C(R^{15})(R^{16}) - CH_2$ を表す。

【0341】

第 1 の実施形態において、 R^{13} は、水素を表す。

【0342】

第 2 の実施形態において、 R^{13} は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^{13} は、フルオロを表す。

【0343】

第 3 の実施形態において、 R^{13} は、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{13} は、フルオロメチルを表す。

10

【0344】

第 4 の実施形態において、 R^{13} は、ヒドロキシを表す。

【0345】

第 5 の実施形態において、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メトキシを表す。

【0346】

第 6 の実施形態において、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルチオを表す。

【0347】

第 7 の実施形態において、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルスルフィニルを表す。

20

【0348】

第 8 の実施形態において、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルスルホニルを表す。

【0349】

第 9 の実施形態において、 R^{13} は、アミノを表す。

【0350】

第 10 の実施形態において、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルアミノを表す。

【0351】

第 11 の実施形態において、 R^{13} は、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、ジメチルアミノを表す。

30

【0352】

第 12 の実施形態において、 R^{13} は、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、アセチルアミノを表す。

【0353】

第 13 の実施形態において、 R^{13} は、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、アセチルアミノメチルを表す。

【0354】

第 14 の実施形態において、 R^{13} は、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルスルホニルアミノを表す。

40

【0355】

第 15 の実施形態において、 R^{13} は、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^{13} は、メチルスルホニルアミノメチルを表す。

【0356】

第 16 の実施形態において、 R^{13} は、シアノを表す。

【0357】

一般的に、 R^{13} は、水素、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヒドロキシ又は (

50

C₂ ~ 6) アルキルカルボニルアミノ (C₁ ~ 6) アルキルを表す。

【0358】

R^{1 3} の選択される意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びアセチルアミノメチルを含む。

【0359】

R^{1 3} の特定の意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ及びアセチルアミノメチルを含む。

【0360】

適切には、R^{1 3} は、水素又はフルオロを表す。

10

【0361】

一般的に、R^{1 4} は、水素、シアノ (C₁ ~ 6) アルキル、C₁ ~ 6 アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホニル (C₁ ~ 6) アルキル、ホルミル、C₂ ~ 6 アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、テトラゾリル (C₁ ~ 6) アルキル、アミノカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ ~ 6) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁ ~ 6 アルキルアミノスルホニル又はジ (C₁ ~ 6) アルキルアミノスルホニルを表す。

【0362】

適切には、R^{1 4} は、水素、C₁ ~ 6 アルキル又はC₂ ~ 6 アルキルカルボニルを表す。

20

【0363】

R^{1 4} の一般的な意味は、水素、シアノエチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルを含む。

30

【0364】

R^{1 4} の特定の意味は、水素、メチル及びアセチルを含む。

【0365】

特定の実施形態において、R^{1 4} は、水素を表す。

【0366】

選択される実施形態において、R^{1 4} は、C₁ ~ 6 アルキルを表す。

【0367】

さらに別の特定の実施形態において、R^{1 4} は、C₂ ~ 6 アルキルカルボニルを表す。

【0368】

一般的に、R^{1 5} は、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分Ω、又は- (C₁ ~ 6) アルキル-Ωを表す。

40

【0369】

一般的に、R^{1 5} は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、アミノスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホキシミニル、[(C₁ ~ 6) アルキル] [N- (C₁ ~ 6) アルキル] スルホキシミニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホニルアミノカルボニル、(C₂ ~ 6) アルキルカルボニルアミノスルホニル、(C

50

1 ~ 6) アルコキシアミノカルボニル、テトラゾリル又はヒドロキシオキサジアゾリルを表す。

【0370】

R¹⁵の一般的な意味は、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル)(N-メチル)スルホキシミニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル及びヒドロキシオキサジアゾリルを含む。

10

【0371】

選択される実施形態において、R¹⁵は、カルボキシを表す。

【0372】

一般的に、R¹⁶は、水素、ハロゲン、C₃ ~ 7シクロアルキル又はC₁ ~ 6アルキルを表す。

【0373】

適切には、R¹⁶は、水素又はC₁ ~ 6アルキルを表す。

【0374】

R¹⁶の選択される意味は、水素、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ及びカルボキシを含む。

20

【0375】

R¹⁶の特定の意味は、水素及びメチルを含む。

【0376】

第1の実施形態において、R¹⁶は、水素を表す。

【0377】

第2の実施形態において、R¹⁶は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁶は、フルオロを表す。

【0378】

第3の実施形態において、R¹⁶は、C₁ ~ 6アルキルを表す。当実施形態の第1の態様において、R¹⁶は、メチルを表す。当実施形態の第2の態様において、R¹⁶は、エチルを表す。当実施形態の第3の態様において、R¹⁶は、イソプロピルを表す。

30

【0379】

第4の実施形態において、R¹⁶は、トリフルオロメチルを表す。

【0380】

第5の実施形態において、R¹⁶は、ヒドロキシを表す。

【0381】

第6の実施形態において、R¹⁶は、ヒドロキシ(C₁ ~ 6)アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁶は、ヒドロキシメチルを表す。

【0382】

第7の実施形態において、R¹⁶は、C₁ ~ 6アルコキシを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁶は、メトキシを表す。

40

【0383】

第8の実施形態において、R¹⁶は、アミノを表す。

【0384】

第9の実施形態において、R¹⁶は、カルボキシを表す。

【0385】

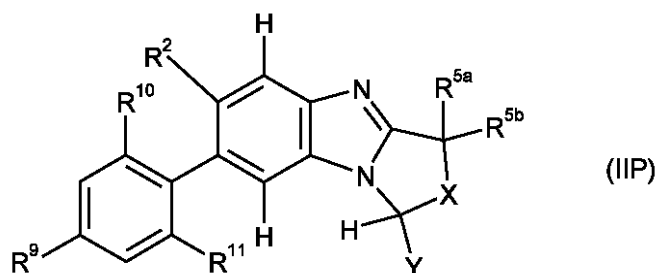
第10の実施形態において、R¹⁶は、C₃ ~ 7シクロアルキルを表す。この実施形態の一態様において、R¹⁶は、シクロプロピルを表す。

【0386】

50

上記の式 (I I B) の化合物の別の特定のサブグループは、以下の式 (I I P) の化合物及びその N-オキソ、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化 7】



10

(式中、X、Y、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである。)

【0387】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、X は、メチレンを表す。

【0388】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、Y は、2-ジフルオロメトキシフェニルを表す。式 (I I N) の化合物の別の特定の実施形態において、Y は、2-ジフル

20

【0389】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、 R^2 は、水素を表す。式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、 R^2 は、フッ素を表す。

【0390】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、 R^{5a} は、ヒドロキシを表す。

【0391】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、 R^{5b} は、水素を表す。

【0392】

式 (I I P) の化合物の特定の実施形態において、 R^9 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^9 は、メチルスルホニルを表す。式 (I I P) の化合物の別の特定の実施形態において、 R^9 は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルスルホニルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^9 は、シクロプロピルスルホニルを表す。式 (I I P) の化合物のさらなる特定の実施形態において、 R^9 は、アミノスルホニルを表す。式 (I I P) の化合物の別のさらなる特定の実施形態において、 R^9 は、メチルスルホキシミニルを表す。式 (I I P) の化合物のさらなる特定の実施形態において、 R^9 は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルを表す。この実施形態の特定の態様において、 R^9 は、(ヒドロキシ) エチルアミノスルホニルを表す。

30

【0393】

式 (I I N) の化合物の特定の実施形態において、 R^{10} は、水素を表す。

40

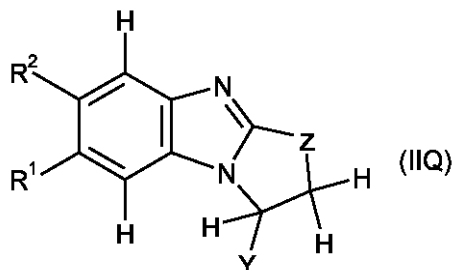
【0394】

式 (I I N) の化合物の特定の実施形態において、 R^{11} は、水素を表す。

【0395】

本発明による式 (I) の化合物の別のサブクラスは、以下の式 (I I Q) の化合物及びその N-オキソ、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化 8】



10

(式中、

Zは、ヘテロ原子、又は $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表し、

R^1 、 R^2 及びYは、上で定義した通りである。)

【0396】

一般的に、Zは、ヘテロ原子、又は $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ を表す。

【0397】

一般的に、 R^d は、水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

20

【0398】

一実施形態において、 R^d は、水素を表す。別の実施形態において、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^d は、メチルを表す。

【0399】

第1の実施形態において、Zは、ヘテロ原子を表す。当実施形態の一態様において、Zは、酸素原子である。第2の態様において、Zは、硫黄である。第2の実施形態において、Zは、 $-S(O)$ を表す。

【0400】

第3の実施形態において、Zは、 $-S(O)_2$ を表す。第4の実施形態において、Zは、 $-S(O)(N-R^d)$ を表す。第5の実施形態において、Zは、 $-NC(O)R^d$ を表す。第6の実施形態において、Zは、 $-N(CO)OR^d$ を表す。第7の実施形態において、Zは、 $-NS(O)_2R^d$ を表す。第8の実施形態において、Zは、 $-N(R^d)$ を表す。

30

【0401】

Zの一般的な意味は、酸素、硫黄、 $-NH$ 、 $-NCH_3$ 、 $-N-(SO_2)-CH_3$ 、 $-N-(CO)-CH_3$ 及び $-N-(CO)-O-CH_3$ を含む。

【0402】

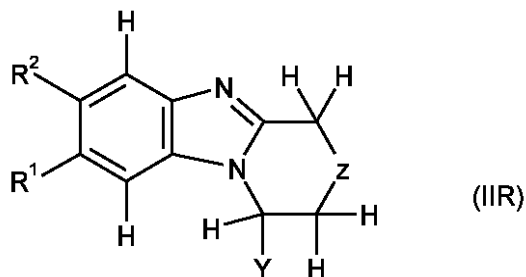
Zの特定の意味は、硫黄である。

【0403】

本発明による式(I)の化合物の別のサブクラスは、以下の式(II R)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

40

【化 9】



10

(式中、

Zは、ヘテロ原子、又は $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表し、

Y、 R^1 及び R^2 は、上で定義した通りである。)

【0404】

一般的に、Zは、ヘテロ原子、又は $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ を表す。

【0405】

一般的に、 R^d は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

20

【0406】

一実施形態において、 R^d は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^d は、メチルを表す。

【0407】

第1の実施形態において、Zは、ヘテロ原子を表す。当実施形態の一態様において、Zは、酸素原子である。第2の態様において、Zは、硫黄である。第2の実施形態において、Zは、 $-S(O)$ を表す。

【0408】

第3の実施形態において、Zは、 $-S(O)_2$ を表す。第4の実施形態において、Zは、 $-S(O)(N-R^d)$ を表す。第5の実施形態において、Zは、 $-NC(O)R^d$ を表す。第6の実施形態において、Zは、 $-N(CO)OR^d$ を表す。第7の実施形態において、Zは、 $-NS(O)_2R^d$ を表す。第8の実施形態において、Zは、 $-N(R^d)$ を表す。

30

【0409】

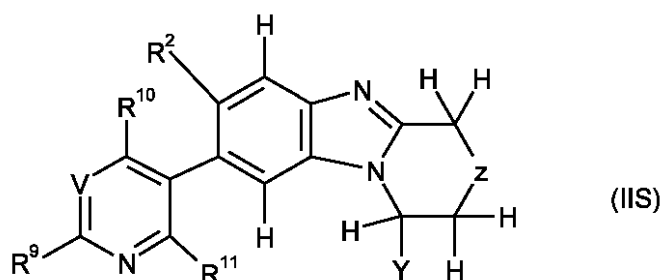
Zの一般的な意味は、酸素、 $-NH$ 、 $-NCH_3$ 、 $-N-(SO_2)-CH_3$ 、 $-N-(CO)-CH_3$ 及び $-N-(CO)-O-CH_3$ を含む。

【0410】

上記の式(IIR)の化合物の特定のサブグループは、以下の式(IIS)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

40

【化10】



50

(式中、

Zは、ヘテロ原子、又は $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)(N-R^d)$ 、 $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ 、又は場合によって置換された直鎖状若しくは分枝状 $C_{1\sim 4}$ アルキレン鎖を表し、

V、Y、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである。)

【0411】

一般的に、Zは、ヘテロ原子、又は $-NC(O)R^d$ 、 $-N(CO)OR^d$ 、 $-NS(O)_2R^d$ 、 $-N(R^d)$ を表す。

【0412】

一般的に、 R^d は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル又は $C_{1\sim 6}$ アルキルを表す。

【0413】

一実施形態において、 R^d は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^d は、 $C_{1\sim 6}$ アルキルを表す。当実施形態の特定の態様において、 R^d は、メチルを表す。

【0414】

第1の実施形態において、Zは、ヘテロ原子を表す。当実施形態の一態様において、Zは、酸素原子である。第2の態様において、Zは、硫黄である。第2の実施形態において、Zは、 $-S(O)$ を表す。

【0415】

第3の実施形態において、Zは、 $-S(O)_2$ を表す。第4の実施形態において、Zは、 $-S(O)(N-R^d)$ を表す。第5の実施形態において、Zは、 $-NC(O)R^d$ を表す。第6の実施形態において、Zは、 $-N(CO)OR^d$ を表す。第7の実施形態において、Zは、 $-NS(O)_2R^d$ を表す。第8の実施形態において、Zは、 $-N(R^d)$ を表す。

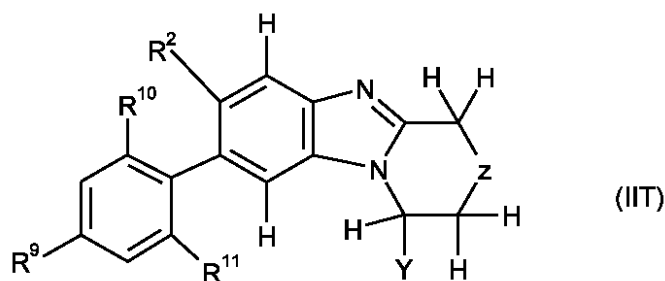
【0416】

Zの一般的な意味は、酸素、 $-NH$ 、 $-NCH_3$ 、 $-N-(SO_2)-CH_3$ 、 $-N-(CO)-CH_3$ 及び $-N-(CO)-O-CH_3$ を含む。

【0417】

上記の式(IIR)の化合物の別の特定のサブグループは、以下の式(IIT)の化合物及びそのN-オキッド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化11】



(式中、Z、Y、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである。)

【0418】

本発明による特定の新規化合物は、その製造が添付の実施例で述べられているそれぞれの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにその共結晶を含む。

【0419】

本発明による化合物は、ヒトの様々な病気の処置及び／又は予防に有益である。これらの病気としては、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害などがある。

【0420】

炎症性及び自己免疫性障害としては、全身性自己免疫性障害、自己免疫性内分泌障害及

10

20

30

40

50

び臓器特異性自己免疫性障害などがある。全身性自己免疫性障害としては、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、乾癬、乾癬性関節障害、血管炎、多発性筋炎、強皮症、多発性硬化症、全身性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、非特異性炎症性関節炎、若年性炎症性関節炎、若年性特発性関節炎（その少関節及び多関節型を含む）、慢性疾患性貧血（ACD）、スティル病（若年及び／又は成人発症）、ベーチェット病及びシェーグレン症候群などがある。自己免疫性内分泌障害としては、甲状腺炎などがある。臓器特異性自己免疫性障害としては、アジソン病、溶血性又は悪性貧血、急性腎障害（AKI；シスプラチン誘発性AKIを含む）、糖尿病性腎症（DN）、閉塞性尿路障害（シスプラチン誘発性閉塞性尿路障害を含む）、糸球体腎炎（グッドパスチャー症候群、免疫複合体媒介性糸球体腎炎及び抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎を含む）、ループス腎炎（LN）、微小変化型疾患、グレーブス病、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、不確定大腸炎及び回腸囊炎を含む）、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肺炎、自己免疫性心臓炎、重症筋無力症、自発性不妊、骨粗鬆症、骨減少症、びらん性骨疾患、軟骨炎、軟骨変性及び／又は破壊、線維化障害（様々な種類の肝及び肺線維症）、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、呼吸促迫症候群、敗血症、発熱、筋ジストロフィー（デュシェーン型筋ジストロフィーを含む）並びに臓器移植拒絶反応（腎同種移植片拒絶反応を含む）などがある。

10

【0421】

神経及び神経変性障害としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、虚血、卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、頭部外傷、発作及びてんかんなどがある。

20

【0422】

心血管障害としては、血栓症、心臓肥大、高血圧、心臓の不規則収縮（例えば、心不全時）及び性的障害（勃起機能不全及び女性性機能不全を含む）などがある。TNF α 機能のモジュレーターは、心筋梗塞の処置及び／又は予防にも有用であり得る（J. J. Wuら、JAMA、2013、309巻、2043～2044頁参照）。

【0423】

代謝障害としては、糖尿病（インスリン依存性糖尿病及び若年性糖尿病を含む）、脂質異常症及び代謝症候群などがある。

【0424】

眼障害としては、網膜症（糖尿病性網膜症、増殖性網膜症、非増殖性網膜症及び未熟児網膜症を含む）、黄斑浮腫（糖尿病性黄斑浮腫を含む）、加齢性黄斑変性症（ARMD）、血管新生（角膜血管新生及び新血管形成を含む）、網膜静脈閉塞並びに様々な種類のブドウ膜炎及び角膜炎などがある。

30

【0425】

急性又は慢性であり得る、腫瘍学的障害としては、増殖性障害、とりわけがん、及びがん関連合併症（骨格合併症、悪液質及び貧血を含む）などがある。がんの特定のカテゴリーは、血液系悪性腫瘍（白血病及びリンパ腫を含む）並びに非血液系悪性腫瘍（固形腫瘍がん、肉腫、髄膜腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、胃癌及び腎細胞癌を含む）を含む。慢性白血病は、骨髄性又はリンパ性であり得る。白血病の変種としては、T細胞性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性／リンパ性白血病（CLL）、有毛状細胞性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群、慢性好中球性白血病、急性T細胞性リンパ芽球性白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病及び赤白血病などがある。リンパ腫の変種としては、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、MALT1リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫などがある。非血液系悪性腫瘍の変種としては、前立腺、肺、乳腺、直腸、結腸、リンパ節、膀胱、腎臓、脾臓、肝臓、卵巣、子宮、頸部、脳、皮膚、骨、胃及び筋肉のがんなどがある。TNF α 機能のモジュレーターは、TNFの強力な抗がん作用の安全

40

50

性を増大させるためにも用いることができる (F. V. Hauwermeirenら、J. Clin. Invest.、2013、123巻、2590～2603頁参照)。

【0426】

本発明はまた、上述の本発明による化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を1つ又は複数の薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0427】

本発明による医薬組成物は、経口、口腔内、非経口、鼻腔内、局所、点眼若しくは直腸投与に適する形態、又は吸入若しくは吹送による投与に適する形態をとり得る。

【0428】

経口投与のために、医薬組成物は、結合剤 (例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン若しくはヒドロキシメチルセルロース)、充填剤 (例えば、ラクトース、微結晶セルロース若しくはリン酸水素カルシウム)、滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク若しくはシリカ)、崩壊剤 (例えば、ジャガイモデンプン若しくはグリコール酸ナトリウム) 又は湿潤剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム) などの薬学的に許容される賦形剤を用いて通常的手段により調製される、例えば、錠剤、トローチ剤又はカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法により被覆することができる。経口投与用の液体製剤は、例えば、水剤、シロップ剤又は懸濁剤の形態をとり得る。或いは、それらは、使用前に水又は他の適切な媒体を用いて構成するための乾燥製剤として提供することができる。そのような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体又は保存剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて通常的手段により調製することができる。製剤は、適宜、緩衝塩、着色料、着色剤又は甘味料も含み得る。

【0429】

経口投与用の製剤は、活性化合物の制御放出を示すように適切に製剤化することができる。

【0430】

口腔内投与のために、組成物は、通常の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態をとり得る。

【0431】

式 (I) の化合物は、注射、例えば、ボーラス注射又は注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、例えば、ガラスアンプル又は多回投与容器、例えば、ガラスバイアル入りの単位剤形で提供することができる。注射用組成物は、油性又は水性媒体中懸濁液、溶液又は乳濁液のような形態をとり得、懸濁化、安定化、保存及び／又は分散剤のような製剤化剤を含み得る。或いは、有効成分は、使用前に適切な媒体、例えば、滅菌済みの発熱物質不含有水を用いて構成するための粉末の形態であり得る。

【0432】

上述の製剤に加えて、式 (I) の化合物は、デポ製剤としても製剤化することができる。そのような長時間作用性製剤は、埋植又は筋肉内注射により投与することができる。

【0433】

鼻腔内投与又は吸入による投与のために、本発明による化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガス若しくはガスの混合物を用いることにより、加圧パック又は噴霧器用のエアロゾール噴霧剤の形態で好都合なことに送達することができる。

【0434】

組成物は、所望の場合、有効成分を含む1つ又は複数の単位剤形を含み得るパック又は小出し装置で提供することができる。パック又は小出し装置に投与指示書を添付することができる。

【0435】

局所投与のために、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体

10

20

30

40

50

中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切な軟膏剤として好都合に製剤化することができる。個別の担体は、例えば、鉱油、流動パラフィン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス及び水などである。或いは、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切なローション剤として製剤化することができる。個別の担体としては、例えば、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテarylアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール及び水などがある。

【0436】

点眼のために、本発明に用いる化合物は、殺菌若しくは殺真菌剤、例えば、硝酸フェニル第二水銀、塩化ベンジルアルコニウム若しくは酢酸クロルヘキシジンなどの保存剤を含む又は含まない滅菌済み等張性pH調整生理食塩水中微細化懸濁液として好都合に製剤化することができる。或いは、点眼のために、化合物は、ワセリンなどの軟膏剤として製剤化することができる。

10

【0437】

直腸投与のために、本発明で用いる化合物は、坐剤として好都合に製剤化することができる。これらは、有効成分を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で融解して有効成分を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような物質としては、例えば、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールなどがある。

20

【0438】

個別の状態の予防又は処置に必要な本発明で用いる化合物の量は、選択される化合物及び処置を受ける患者の状態によって異なる。しかし、一般的に、1日投与量は、経口又は口腔内投与については約10ng/kg～1000mg/kg、一般的に100ng/kg～100mg/kg、例えば、約0.01mg/kg～40mg/kg体重、非経口投与については約10ng/kg～50mg/kg体重、鼻腔内投与又は吸入若しくは吹入による投与については約0.05mg～約1000mg、例えば、約0.5mg～約1000mgの範囲にあり得る。

【0439】

所望の場合、本発明による化合物は、別の薬学的に活性な薬剤、例えば、メトトレキサート又はプレドニゾロンなどの抗炎症分子と併用投与することができる。

30

【0440】

本発明による化合物をもたらし得る種々の合成経路が存在することは、当業者には明らかであろう。以下の方法は、これらの合成経路の一部を例示することを目的とするものであるが、本発明による化合物をどのようにして製造するかについての制限と解釈すべきではない。

【0441】

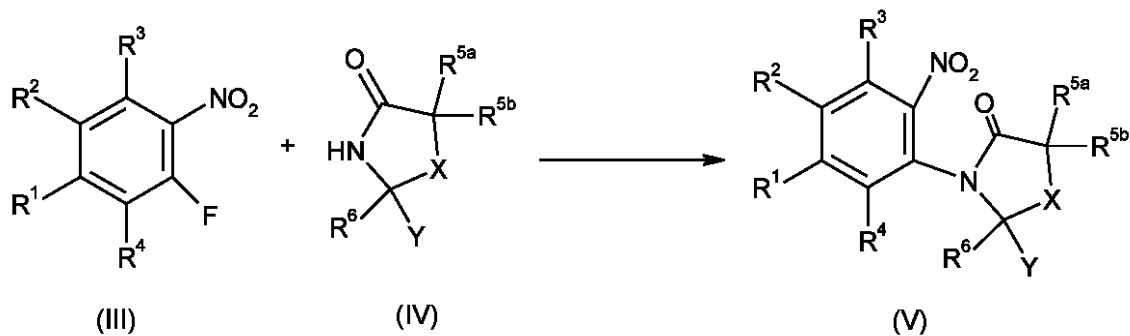
合成経路は、式(I)の化合物のサブクラスによって異なり得ることも当業者には明らかであろう。

【0442】

40

上記の式(IIA)の化合物は、以下のスキーム1に示すように式(III)の中間体を式(IV)の中間体と反応させて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、X及びYが式(IIA)の化合物について上で定義した通りである、式(V)の化合物を得ることを含む方法により製造することができる。

【化 1 2】



スキーム1

10

【0 4 4 3】

反応は、塩基、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムが存在下で有利に行わせる。反応は、適切な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル中で室温で行わせる。

【0 4 4 4】

式 (IV) の化合物は、市販されていない場合、実施例で述べる方法と同様の方法又は当業者に公知の他の方法により製造することができる。

【0 4 4 5】

そのような方法は、式 (IV) の化合物に存在する一部の基の性質によって異なり得る。

20

【0 4 4 6】

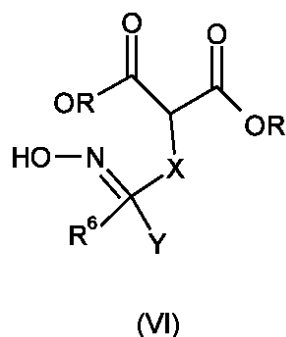
例えば、

(i) R^6 が水素である、式 (IV) の化合物は、式 $Y-(CO)-H$ の化合物から数ステップで調製することができる。前記化合物は、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で $TiCl_4$ の存在下で $C_1 \sim 4$ アルコキシシクロプロポキシトリメチルシランにより好都合に処理することができる。それにより得られた中間体を適切な溶媒、例えば、トルエン中で保護アミンと高温で反応させる。

(ii) 或いは、式 (IV) の化合物は、適切な溶媒、例えば、エタノール中、ラネー Ni の存在下での以下の式 (VI) の中間体の環化とその後の脱カルバルコキシルにより製造することができる。

30

【化 1 3】



40

(iii) 或いは、式 (IV) の化合物は、スクシンイミドを、酸及び R が $C_1 \sim 4$ アルキルである $R-OH$ の存在下で還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより調製することができる。それにより得られた 5-アルコキシピロリジン-2-オンを適切な溶媒、例えば、THF 中で $Y-Br$ の存在下でマグネシウムと反応させる。

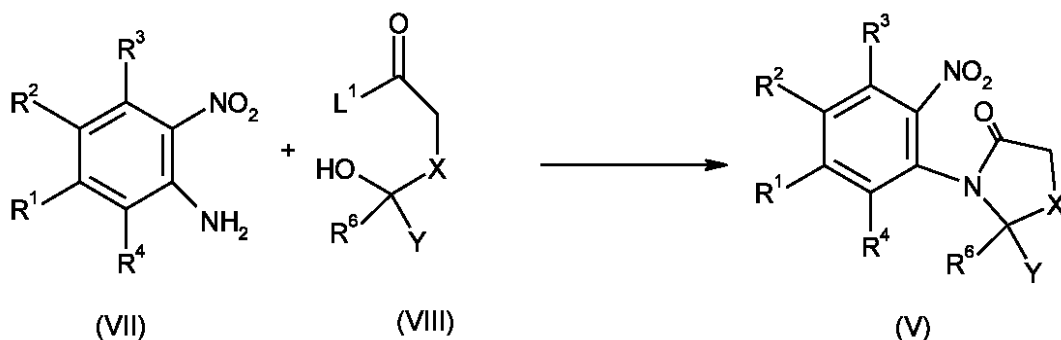
(iv) 或いは、 R^6 が水素であり、 X が $-S$ である、式 (IV) の化合物は、式 $Y-(CO)-H$ の化合物をアンモニウム塩、例えば、炭酸アンモニウムの存在下で 2-スル

50

ファニル酢酸と反応させることにより調製することができる。反応は、適切な溶媒、例えば、トルエン中で高温で行わせる。

スキーム 1 に示した調製の方法の代替法として、式 (V) の化合物は、以下のスキーム 3 に従って、適切な溶媒、例えば、トルエン中で酸、例えば、硫酸の存在下で高温で以下の中間体 (V I I) を中間体 (V I I I) と反応させることにより調製することができ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、X 及び Y は、上で定義した通りであり、 L^1 は、脱離基である。脱離基の例は、アルコキシである。

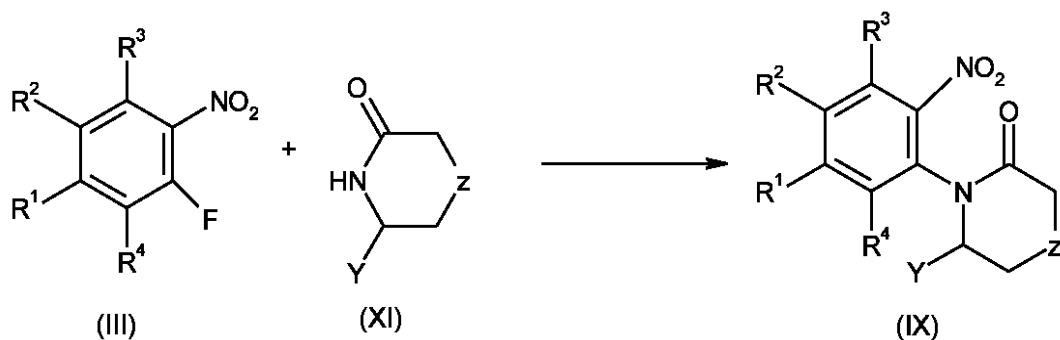
【化 1 4】



スキーム 3

式 (V) の化合物の調製について上述したことと同様に、式 (I I N) の化合物の調製は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、Y 及び Z が式 (I I N) の化合物について上で定義した通りである以下の式 (I X) の中間体の調製を含み得る。

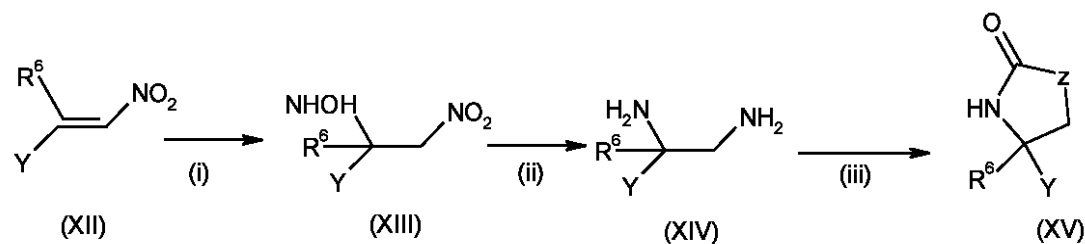
【化 1 5】



スキーム 3'

Z が $-NR^d$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 が上で定義した通りである、式 (I I K) の化合物の調製は、以下のスキーム 4 による以下の式 (X V) の中間体の調製を含み得る。

【化 1 6】



スキーム 4

ステップ (i) は、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、式 (X I I) の化合物をヒドロキシルアミン塩と反応させることにより一般的に達成される。

ステップ (i i) は、適切な溶媒、例えば、メタノール中で、高圧下で P d / C の存在下で実施する中間体 (X I I I) の接触水素化を含む。

ステップ (i i i) は、中間体 (X I V) を適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で保護剤、例えば、炭酸ジ-*t*-ブチルと反応させた後、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で 1, 1'-カルボニルジイミダゾールの存在下での環化することを含む。

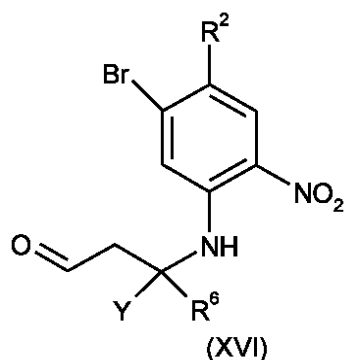
X が C₁ ~ 4 アルキレン鎖又は硫黄原子である式 (V) の化合物は、鉄粉末の存在下で、式 (I I A) の対応する化合物に変換することができる。好都合には、この反応は、酢酸中で高温で行わせる。或いは、X が窒素である場合、同様の変換を P₂S₅ の存在下で行わせることができる。

10

X が N-R^d である式 (V) の化合物は、酸、例えば、酢酸の存在下での鉄粉末によるニトロ基の最初の還元とそれに続く、適切な溶媒、例えば、T H F 中で P₂S₅ の存在下で高温で行わせる環化により、式 (I I A) の対応する化合物に好都合に変換することができる。

上記の R^{5 a} がヒドロキシであり、R^{5 b} が水素である式 (I I A) の化合物は、以下の式 (X V I) の中間体を反応させることを含む方法により調製することができる。

【化 1 7】



20

有利には、前記中間体を適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中でトリメチルシランシアニドと反応させる。それにより得られた中間体は、その後、上記の化合物 (V) と同様に酢酸中で鉄粉末と、或いは高温で塩化スズ (I I) と反応させて、式 (I I A) の所望の化合物を得ることができる。ヒドロキシ基は、実施例と同様の方法又は当業者に公知の方法によりさらに官能基化して、様々な R^a 基を得ることができる。

30

【0 4 4 7】

式 (X V I) の中間体は、上文で定義した式 (I I I) の中間体と Y 及び R^d が上文で定義した通りである式 NH₂-CH(Y)-CH₂-COOR^d の化合物との反応により得ることができる。反応は、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル中で塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で高温で好都合に行わせる。得られた化合物をその後に還元剤、例えば、D I B A L-H により処理する。

40

【0 4 4 8】

それらが市販されていない場合、出発物質 (I I I)、(I V)、(V I)、(V I I)、(X I) 及び (X I I) は、添付の実施例で述べるのと同様の方法により、又は当技術分野で周知の標準的方法により調製することができる。

【0 4 4 9】

以下の式 (I) の化合物への言及は、上文で言及したすべての可能なサブクラス及びサブグループを含むと理解されよう。

【0 4 5 0】

ヒドロキシ基を含む式 (I) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウム又は酸化銀の存在下で適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することが

50

できる。ヒドロキシを含む式 (I) の化合物は、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) 又は三フッ化ビス (2-メトキシエチル) アミノ硫黄 (BAST) により処理することにより、対応するフルオロ置換化合物に変換することができる。ヒドロキシを含む式 (I) の化合物は、(i) 酸化剤、例えば、二酸化マンガンによる処理、及び (ii) それにより得られたカルボニル含有化合物の DAST による処理を含む 2 ステップ法により対応するジフルオロ置換化合物に変換することができる。

【0451】

N-H 部分を含む式 (I) の化合物は、一般的にアセトニトリルなどの有機溶媒中で高温で、又は適切な溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどの双極性非プロトン溶媒中で塩基、例えば、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩の存在下で室温で、適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。或いは、N-H 部分を含む式 (I) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムなどの無機塩基、又は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) などの有機塩基の存在下で適切なトシル酸アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。

10

【0452】

N-H 部分を含む式 (I) の化合物は、還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でホルムアルデヒドにより処理することにより、メチル化することができる。

【0453】

N-H 部分を含む式 (I) の化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な酸塩化物、例えば、塩化アセチルにより、又は適切なカルボン酸無水物、例えば、無水酢酸により処理することにより、アシル化することができる。

20

【0454】

N-H 部分を含む式 (I) の化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な塩化 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルにより、又は適切な $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホン酸無水物、例えば、無水メタンスルホン酸により処理することにより、窒素原子が $C_{1 \sim 6}$ アルキル-スルホニル、例えば、メチルスルホニルにより置換されている対応する化合物に変換することができる。

30

【0455】

アミノ ($-NH_2$) により置換された式 (I) の化合物は、適切なハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルアミノ、例えば、メチルスルホニルアミノ、又はビス [$(C_{1 \sim 6})$ アルキルスルホニル] アミノ、例えば、ビス (メチルスルホニル) アミノにより置換された対応する化合物に変換することができる。同様に、ヒドロキシ ($-OH$) により置換された式 (I) の化合物は、適切なハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-スルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-スルホニルオキシ、例えば、メチルスルホニルオキシにより置換された対応する化合物に変換することができる。

40

【0456】

-S-部分を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、-S(O)-部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、-S(O)-部分を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、-S(O)₂-部分を含む対応する化合物に変換することができる。或いは、-S-部分を含む式 (I) の化合物は、Oxone (登録商標) (ペルオキシ硫酸カリウム) により処理することにより、-S(O)₂-部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0457】

50

芳香族性窒素原子を含む式 (I) の化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、対応するN-オキシド誘導体に変換することができる。

【0458】

カルボニルを含む式 (I) の化合物は、適切な溶媒、例えば、THF中で適切な水素化ホウ素、例えば、水素化トリ (sec-ブチル) ホウ素リチウム又は水素化ホウ素ナトリウムにより処理することにより、対応するアルコールに変換することができる。

【0459】

式 (I) のブロモフェニル誘導体は、ピロリジン-2-オン若しくはオキサゾリジン-2-オン、又はその適切に置換された類似体により処理することにより、対応する、場合によって置換された2-オキソピロリジン-1-イルフェニル又は2-オキソオキサゾリジン-3-イルフェニル誘導体に変換することができる。反応は、ヨウ化銅 (I)、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン及び炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で高温で好都合に行わせる。

10

【0460】

式 (I) のクロロフェニル誘導体は、高圧のCOのもとで高温でブタノールにより処理することにより対応するブチルオキシカルボニルフェニル誘導体に変換することができる。反応は、ジクロロ [ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) プロパン] Pd (II) 及び炭酸ナトリウムの存在下で好都合に行わせる。

【0461】

式 (I) のクロロフェニル誘導体は、テトラキス- (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で亜鉛シアニドにより処理することにより対応するシアノフェニル誘導体に変換することができる。反応は、適切な溶媒、例えばDMF中で、高温でマイクロ波技術を用いて好都合に行わせることができる。R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式 (I) の化合物は、適切に置換されたアリール若しくはヘテロアリールボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3-プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成したその環状エステルにより処理することにより、R¹が場合によって置換されたアリール又はヘテロアリール部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3- (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム又はリン酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

20

30

【0462】

R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式 (I) の化合物は、(i) ビス (ピナコラト) ニホウ素又はビス (ネオペンチルグリコラト) ニホウ素との反応、及び(ii) それにより得られた化合物と適切に官能基化されたハロ若しくはトシルオキシ置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル誘導体との反応を含む2ステップ法により、R¹が場合によって置換されたアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。ステップ(i)は、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 又はビス [3- (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体などの遷移金属触媒の存在下で好都合に実施される。ステップ(ii)は、テトラキス- (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3- (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で好都合に実施される。

40

【0463】

R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式 (I) の化合物は、(i) 適切な溶媒、例えば、1, 4-ジオキサン中、無機塩基、例えば、炭酸ナトリウムの存在下での対応する場

50

合によって置換された4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン誘導体との反応、並びに(i i)(トリス)(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラートの添加を含む2ステップ法により、R¹が場合によって置換されたアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニルを表す対応する化合物に変換することができる。反応は、マイクロ波技術を用いて高温で好都合に行わせる。

【0464】

R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式(I)の化合物は、適切に置換されたアルキン誘導体、例えば、2-ヒドロキシブター3-インとの処理により、R¹が場合によって置換されたC₂~₆アルキニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的にヨウ化銅(I)及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で遷移金属触媒、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)の補助により好都合に行わせる。

10

【0465】

R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式(I)の化合物は、一般的に酢酸銅(II)及びN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)などの有機塩基の存在下で適切に置換されたイミダゾール誘導体により処理することにより、R¹が場合によって置換されたイミダゾール-1-イル部分を表す対応する化合物に変換することができる。

【0466】

R¹がハロゲン、例えば、ブロモを表す式(I)の化合物は、(i)アクリル酸メチルとの反応、及び(i i)それにより得られたアルケニル誘導体の、一般的に水素ガスの雰囲気下での水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムによる処理による、接触水素化を含む2ステップ法により、R¹が2-(メトキシカルボニル)-エチルを表す対応する化合物に変換することができる。ステップ(i)は、一般的に遷移金属触媒、例えば、酢酸パラジウム(II)又はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)及びトリ(オルト-トリル)ホスフィンなどの試薬の存在下で実施される。

20

【0467】

ヒドロキシフェニル部分を含む式(I)の化合物は、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル中で適切な塩基、例えば、水酸化カリウムの存在下でジエチル(ブロモジフルオロメチル)ホスホナートにより処理することにより、ジフルオロメトキシフェニル部分を含む式(I)の対応する化合物に変換することができる。

30

【0468】

一般的に、-C=C-官能基を含む式(I)の化合物は、一般的に水素ガスの雰囲気下で、場合によって、塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物の存在下で、水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムにより処理することによる接触水素化により-CH=CH-官能基を含む対応する化合物に変換することができる。

【0469】

R¹が6-メトキシピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物は、ピリジン塩酸塩により処理することにより、又は塩酸などの鉱酸とともに加熱することにより、R¹が2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。同様な方法を用いることにより、R¹が6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物をR¹が4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができ、R¹が6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルを表す式(I)の化合物をR¹が3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。

40

【0470】

R¹が2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す式(I)の化合物は、一般的に酸化白金(IV)などの水素化触媒の存在下での気体水素による処理による接触水素化により、R¹が2-オキソピペリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換する

50

ことができる。

【0471】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどの $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル基を含む式(I)の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸により処理することにより、カルボキシ($-CO_2H$)部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0472】

N-(tert-ブトキシカルボニル)部分を含む式(I)の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸又はトリフルオロ酢酸などの有機酸により処理することにより、N-H部分を含む対応する化合物に変換することができる。

10

【0473】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどの $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル基を含む式(I)の化合物は、別法として、塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択されるアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシドなどの有機塩基により処理することにより、カルボキシ($-CO_2H$)部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0474】

カルボキシ($-CO_2H$)部分を含む式(I)の化合物は、1-エチル-3-(3-ジメチル-アミノプロピル)カルボジイミドなどの縮合剤の存在下で適切なアミンにより処理することにより、アミド部分を含む対応する化合物に変換することができる。

20

【0475】

カルボニル($C=O$)部分を含む式(I)の化合物は、臭化メチルマグネシウムにより処理することにより、 $-C(CH_3)(OH)$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、カルボニル($C=O$)部分を含む式(I)の化合物は、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン及びフッ化セシウムにより処理することにより、 $-C(CF_3)(OH)$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。カルボニル($C=O$)部分を含む式(I)の化合物は、ニトロメタンにより処理することにより、 $-C(CH_2NO_2)(OH)$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0476】

30

ヒドロキシメチル部分を含む式(I)の化合物は、デスーマーチンペルヨージナンなどの酸化剤により処理することにより、ホルミル($-CHO$)部分を含む対応する化合物に変換することができる。ヒドロキシメチル部分を含む式(I)の化合物は、テトラプロピルアンモニウムペルルテナートなどの酸化剤により処理することにより、カルボキシ部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0477】

R^1 が少なくとも1個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に結合している、式(I)の化合物は、 R^1 がハロゲン、例えば、ブromoを表す式(I)の化合物を式 R^1-H の適切な化合物[例えば、1-(ピリジン-3-イル)ピペラジン又はモルホリン]と反応させることにより製造することができる。反応は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル(XPhos)又は2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン(BINAP)などのアミノ化リガンド及び塩基、例えば、ナトリウムtert-ブトキシドなどの無機塩基の存在下で、遷移金属触媒、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)の補助により好都合に行わせる。或いは、反応は、[2', 6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファンなどの試薬及び塩基、例えば、炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下で、二酢酸パラジウムを用いて行わせることができる。

40

【0478】

オキソ部分を含む式(I)の化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でトリエ

50

チルホスホノアセタートにより処理することにより、エトキシカルボニルメチリデン部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0479】

R⁹がエテニルを表す式(IIC)、(IIP)、(IIS)又は(IIT)の化合物は、R⁹がハロゲン、例えば、クロロを表す式(IIC)、(IIP)、(IIS)又は(IIT)の化合物をビニルトリフルオロホウ酸カリウムと反応させることにより、製造することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で行わせる。

【0480】

R⁹がハロゲン、例えば、クロロを表す式(IIC)、(IIP)、(IIS)又は(IIT)の化合物は、適切に置換されたシクロアルケニルボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3-プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成させたその環状エステルにより処理することにより、R⁹が場合によって置換されたC₄~₇シクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

【0481】

R⁹が少なくとも1個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に結合している、式(IIC)、(IIP)、(IIS)又は(IIT)の化合物は、R⁹がハロゲン、例えば、クロロを表す式(IIC)、(IIP)、(IIS)又は(IIT)の化合物を、場合によって、塩基、例えば、トリエチルアミン若しくはN, N-ジイソプロピルエチルアミン及び/又は1-メチル-2-ピロリドン、又はピリジンなどの有機塩基、或いは炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で、適切な式R⁹-Hの化合物[例えば2-メトキシエチルアミン、N-メチル-L-アラニン、2-アミノシクロペンタンカルボン酸、3-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-(アミノメチル)シクロプロパンカルボン酸、メチルアゼチジン-3-カルボキシラート、ピロリジン-3-オール、ピロリジン-3-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、ピペリジン-3-カルボン酸、4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン、ピペラジン、1-(メチルスルホニル)ピペラジン、ピペラジン-2-オン、2-(ピペラジン-1-イル)プロパン酸、モルホリン、モルホリン-2-カルボン酸、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、1, 4-ジアゼパン-5-オン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン又は適切に置換されたアザスピロアルカン]と反応させることにより製造することができる。

【0482】

合成が上文で詳述されていない、特定のR¹及びR⁹基又は特定の置換基を有する式(I)の化合物の合成は、下文の実施例に記載されている特定のプロトコールに従って準備することができることは、当業者には明らかであろう。

【0483】

生成物の混合物が本発明による化合物の製造について上述した方法のいずれかにより得られる場合、所望の生成物は、例えば、シリカ及び/又はアルミナを適切な溶媒系とともに用いる分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法により適切な段階にそれから分離することができる。

【0484】

本発明による化合物の上述の製造方法が立体異性体の混合物を生じさせる場合、これらの異性体は、通常の技術により分離することができる。特に、式(I)の化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望まれる場合、これは、鏡像異性体を分割するための適切な通常の手順を用いて鏡像異性体の対応する混合物から得ることができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体、例えば、塩は、式(I)の鏡像異性体の混合物、例えば、ラ

10

20

30

40

50

セミ体と、適切なキラル化合物、例えば、キラル塩基との反応により製造することができる。ジアステレオマーは、次に通常的手段により、例えば、結晶化により分離し、例えば、ジアステレオマーが塩である場合には酸により処理することにより、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割法において、式 (I) のラセミ体は、キラル HPLC を用いて分離することができる。さらに、所望の場合、特定の鏡像異性体は、上述の方法の 1 つにおいて、適切なキラル中間体を用いることによって得ることができる。或いは、特定の鏡像異性体は、鏡像異性体特異的な酵素による生体内変換、例えば、エステラーゼを用いるエステル加水分解を実施し、次に鏡像異性的に純粋な加水分解酸のみを未反応エステル対掌体から精製することにより、得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが望まれる場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の通常の分離法も中間体又は最終生成物について用いることができる。

10

【0485】

上記の合成シーケンスのいずれかの実施中、関係するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要且つ／又は望ましいことがあり得る。これは、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie 編、Plenum Press、1973 年及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第 3 版、1999 年に記載されているものなどの、通常の保護基により達成することができる。保護基は、後の都合のよい段階において当技術分野で公知の方法を用いて除去することができる。

20

【0486】

以下の実施例は、本発明による化合物の製造を例示するものである。

【0487】

本発明による化合物は、下記の蛍光偏光アッセイにおいて試験した場合、TNF α に対する蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。さらに、本発明による特定の化合物は、下記のレポーター遺伝子アッセイにおいて TNF α 誘導 NF- κ B 活性化を強力に阻害する。

【0488】

蛍光偏光アッセイ

化合物 (A) の製造

下文で「化合物 (A)」と呼ぶ 1-(2, 5-ジメチルベンジル)-6-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾールは、国際公開第 2013/186229 号 (2013 年 12 月 19 日公開) の例 499 に記載されている手順又はそれと同様の手順により製造することができる。

30

【0489】

蛍光コンジュゲートの調製

化合物 (A) (27.02 mg、0.0538 mmol) を DMSO (2 mL) に溶解した。5-(6) カルボキシフルオレセインスクシンイミルエステル (24.16 mg、0.0510 mmol) (Invitrogen カタログ番号: C1311) を DMSO (1 mL) に溶解して、鮮黄色の溶液を得た。2 つの溶液を室温で混合したところ、混合物が赤色になった。混合物を室温で攪拌した。混合直後に 20 μ L のアリコートを除き、1200 RR-6140 LC-MS システムによる LC-MS 分析のために AcOH:H₂O の 80:20 混合物で希釈した。クロマトグラムは、両方が 5-及び 6-置換カルボキシフルオレセイン基を有する、形成された 2 つの生成物に対応する、質量 (M+H)⁺ = 860.8 amu を有する、1.42 及び 1.50 分の保持時間の 2 つの近接して溶出したピークを示した。2.21 分の保持時間のさらなるピークは、化合物 (A) に対応する、(M+H)⁺ = 502.8 amu の質量を有していた。未反応の 5-(6) カルボキシフルオレセインスクシンイミルエステルについてはピークは観察されなかった。ピーク面積は、3 つのシグナルについて 22.0%、39.6% 及び 31.4% であり、

40

50

その時点における所望の蛍光コンジュゲートの2つの異性体への変換が61.6%であったことがわかる。さらなる20 μ Lのアリコート为数時間後に、次いで一夜攪拌した後に抜き出し、前のように希釈し、LC-MS分析にかけた。変換百分率は、これらの時点にそれぞれ79.8%及び88.6%と測定された。混合物は、UV指向性分取HPLCシステムにより精製した。プールした精製画分を凍結乾燥して、過剰の溶媒を除去した。凍結乾燥後、0.027 mmolの蛍光コンジュゲートに相当し、反応及び分取HPLC精製の53%の総収率に対応する、橙色固体(23.3 mg)が回収された。

【0490】

TNF α への蛍光コンジュゲートの結合の阻害

化合物は、蛍光コンジュゲートの添加及び室温での20時間のさらなるインキュベーションの前に、20 mM トリス、150 mM NaCl、0.05% Tween 20中で室温で60分間TNF α とともにプレインキュベートすることにより、25 μ Mから始まる5% DMSOの最終アッセイ濃度での10種の濃度で試験した。TNF α 及び蛍光コンジュゲートの最終濃度は、25 μ Lの総アッセイ容積でそれぞれ10 nM及び10 nMであった。プレートは、蛍光偏光を検出することができるプレートリーダー(例えば、Analyst HTプレートリーダー又はEnvisionプレートリーダー)で読み取った。IC₅₀値は、ActivityBaseでXLFit(商標)(4パラメーターロジスティックモデル)を用いて計算した。

10

【0491】

蛍光偏光アッセイで試験した場合、添付の実施例(例)の化合物はすべて、50 μ M又はより良好なIC₅₀値を示すことが見いだされた。

20

【0492】

レポーター遺伝子アッセイ

TNF α 誘導性NF- κ B活性化の阻害

TNF α によるHEK-293細胞の刺激は、NF- κ B経路の活性化をもたらす。TNF α 活性を測定するために用いたレポーター細胞系は、InvivoGenから購入した。HEK-Blue(商標)CD40Lは、5つのNF- κ B結合部位に融合させたIFN β 最小プロモーターの制御下でSEAP(分泌胚アルカリホスファターゼ)を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNF α により用量依存的に刺激され、ヒトTNF α のEC₅₀は、0.5 ng/mLである。化合物を10 mM DMSO保存液から希釈して(最終アッセイ濃度0.3% DMSO)、10ポイント3倍連続希釈曲線(例えば、30000 nM~2 nM最終濃度)を得た。希釈化合物は、384ウェルマイクロタイタープレートに加え、18時間インキュベートする前に、TNF α とともに60分間プレインキュベートした。アッセイプレートにおける最終TNF α 濃度は、0.5 ng/mLであった。SEAP活性は、例えば、比色基質QUANTI-Blue(商標)又はHEK-Blue(商標)検出媒体(InvivoGen)を用いて上清において測定した。化合物希釈物の阻害百分率は、DMSO対照と最大阻害(過剰の対照化合物による)とから計算し、IC₅₀値は、ActivityBaseでXLFit(商標)(4パラメーターロジスティックモデル)を用いて計算した。

30

40

【0493】

レポーター遺伝子アッセイで試験した場合、添付の実施例(例)の特定の化合物が50 μ M又はより良好なIC₅₀値を示すことが見いだされた。

【実施例】

【0494】

命名法

ACD/Name Batch(Network)バージョン12.0又はAccelerate Draw 4.0を用いて化合物を命名した。

【0495】

略語

50

DCM：ジクロロメタン
 EtOAc：酢酸エチル
 DMF：N，N－ジメチルホルムアミド
 MeOH：メタノール
 DMSO：ジメチルスルホキシド
 SiO₂：シリカ
 Et₂O：ジエチルエーテル
 h：時間
 THF：テトラヒドロフラン
 AcOH：酢酸
 r. t.：室温
 RT：保持時間
 br.：幅広

10

M：質量
 ブライン：飽和塩化ナトリウム水溶液
 HPLC：高速液体クロマトグラフィー
 LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析
 ES⁺：エレクトロスプレー陽イオン化
 TEA：トリエチルアミン
 DIPEA：N，N－ジイソプロピルエチルアミン
 DIAD：ジイソプロピル（E）－1，2－ジアゼンジカルボキシラート
 CDI：カルボニルジイミダゾール
 bs.：幅広一重線
 Boc₂O：二炭酸ジ－tertブチル
 DME ジメトキシエタン
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 sat. 飽和
 Hex ヘキサン
 aq. 水性

20

TMSCN：トリメチルシリルシアニド

30

DAST：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

メタノール性アンモニア溶液は、37重量／重量％のNH₄OHの100mLの水溶液を900mLのMeOH中で混合することにより作製する。

【0496】

分析条件

全てのNMRは、300MHz又は400MHzのいずれかで得た。

空気感受性又は水分感受性の試薬を伴う全ての反応は、乾燥させた溶媒及びガラス器具を用いて窒素雰囲気下で実施した。

全ての化合物GCMSデータは、以下の方法を用いることにより測定した：

方法1：

40

GC－MS分析には、ITQ900イオントラップFinnigan質量分析計を用いる。この分析計は、スプリット／スプリットレス注入器を備えた型式Trace GC ultra（Finnigan）のガスクロマトグラフを装備している。分離物は、Varian社製FactorFOUR溶融シリカカラム（VF－5MS 15m×0.25 33 I. D.、1μm）上で運ばれる。キャリアガスとしてヘリウム（純度99.999％）を用いる。試料（1μL）をスプリットレスモードで注入し、オーブン温度を以下のようにプログラムする：50℃で5分間、280℃に上昇させ（23℃／分）、10分間保持する。ITQ900分析計は電子衝撃（EI）又は化学イオン化（CI－CH₄）で操作する。ソース温度は150℃に設定する。

全ての化合物LCMSデータは、以下の方法を用いることにより測定した。

50

方法 2 :

Waters Acquity-SQD、Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μmカラム

移動相 A : 10 mM ギ酸アンモニウム + 0.1 % アンモニア

移動相 B : 95 % MeCN + 5 % H₂O + 0.1 % アンモニア

勾配プログラム (流速 1.0 mL/分、カラム温度 40 °C) :

時間	A %	B %
0.00	95	5
0.50	95	5
1.75	5	95
2.00	5	95
2.25	95	5

10

方法 1 b :

Waters Acquity-SDS、Waters Acquity BEH C18、2.1×50mm、1.7μmカラム

移動相 A : 水 + 0.5 % ギ酸

移動相 B : MeCN + 0.035 % ギ酸

勾配プログラム (流速 0.9 mL/分、カラム温度 55 °C) :

時間	A %	B %
0.00	95	5
2.00	5	95
2.60	5	95
2.70	95	5
3.00	95	5

20

分取 HPLC

方法 2 b :

カラム : 周囲温度の Merck Purosphere (登録商標) STAR-RP18 ; 25mm×250mm、10μ

溶離液 : MeCN : H₂O + 0.05 % TFA (流速 25 mL/分)

勾配 : 5 : 95 (0 分) → 95 : 5 (45 分)、

30

方法 2 d :

カラム : 周囲温度の Agilent Prep C-18、30mm×250mm、10μ

溶離液 : MeCN : H₂O (流速 75 mL/分)

勾配 : 10 : 90 (0 分) → 90 : 10 (12.5 分) → 90 : 10 (15 分)

使用する分析条件が異なる場合、GCMS 及び LCMS データについて異なる保持時間 (RT) を得る可能性があることは、当業者には明らかであろう。

【0497】

(中間体 1)

エチル 4-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシブタノアート

40

-78 °C の DCM (75 mL) 中の 2, 5-ジメチルベンズアルデヒド (5.00 g、37.27 mmol) の溶液に、TiCl₄ (41.0 mL、40.99 mmol、DCM 中 1 M) を添加した。DCM (30 mL) 中の (1-エトキシシクロプロポキシ)-トリメチルシラン (7.79 g、44.72 mmol) の溶液を添加し、反応物を -78 °C で 30 分間攪拌し、室温に 18 時間加温した。反応物を NH₄Cl の飽和水溶液 (100 mL) で処理し、DCM (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (8.25 g、94 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 5.26 (m, 1 H), 4.15 (m, 3 H), 2.57 (m, 2 H), 2.39 (m, 8 H), 1.28 (m, 3 H). GC-MS m/z 218.1 (M-18).

【0498】

50

(中間体 2)

5-(2, 5-ジメチルフェニル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロリジン-2-オン

トルエン (35 mL) 中の中間体 1 (2.00 g, 8.46 mmol) の溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (11.61 g, 84.6 mmol) を添加し、反応物を密封管内で 150 °C に 4 時間加熱した。反応物を冷却し、水 (50 mL) 及び DCM (50 mL) で処理し、有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~3%メタノール性アンモニア/DCM) により精製して、表題化合物 (1.20 g, 40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (m, 4 H), 6.92 (s, 1 H), 6.82 (d, J 8.6 Hz, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 3.79 (m, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.37 (m, 5 H), 2.10 (m, 3 H). LCMS (ES⁺) 310.3 (M+H)⁺.

10

【0499】

(中間体 3)

5-(2, 5-ジメチルフェニル)ピロリジン-2-オン

中間体 2 (1.00 g, 3.23 mmol) 及びモレキュラーシーブ (4 Å、1.5 g) を、TFA (4 mL) 及びアニソール (2 mL) の溶液中に懸濁させた。反応混合物を密封管内 110 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、DCM (20 mL) で抽出し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~3%メタノール性アンモニア/DCM) により精製して、表題化合物 (0.12 g, 20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.57 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.99 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) 190.2 (M+H)⁺.

20

【0500】

(中間体 4 (方法 A))

1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-5-(2, 5-ジメチルフェニル)ピロリジン-2-オン

乾燥 DMF (6 mL) 中の中間体 3 (0.14 g, 0.74 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (0.04 g, 0.89 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、DMF (2 mL) 中の 2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼン (0.18 g, 0.81 mmol) の溶液を添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を Et₂O とすり混ぜて、表題化合物 (0.11 g, 38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.06 (m, 4 H), 5.47 (m, 1 H), 2.72 (m, 3 H), 2.35 (m, 3 H), 2.28 (m, 3 H). LCMS (ES⁺) 389.2 / 391.2 (M+H)⁺.

30

【0501】

(中間体 5)

2-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン

40

MeOH (40 mL) 中の 2'-(ジフルオロメトキシ)アセトフェノン (2.00 g, 10.74 mmol) の溶液に、MeOH (5 mL) 中の臭素 (1.72 g, 10.74 mmol) を滴下添加した。混合物を 70 °C で 30 分間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を水 (10 mL) で洗浄し、DCM (20 mL) で抽出し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.58 g, 88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H). GC-MS m/z 265.0 / 267.0 (M+H)⁺.

【0502】

(中間体 6)

ジエチル 2-[2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-オキソエチル]ブ

50

ロパンジオアート

乾燥THF（50 mL）中の中間体5（2.50 g、9.41 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（0.56 g、14.12 mmol）を添加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌し、THF（5 mL）中のマロン酸ジエチル（1.81 g、11.3 mmol）の溶液を滴下添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、水（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、脱水し（MgSO₄）、真空中で濃縮して、表題化合物（1.52 g、46%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.77 (dd, J 7.8 Hz, J 1.7 Hz, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 4.14 (m, 6 H), 3.93 (t, J 7.1 Hz, 1 H), 3.54 (d, J 7.1 Hz, 2 H), 1.19 (m, 4 H). LCMS (ES⁺) 345.2 (M+H)⁺.

10

【0503】（中間体7）ジエチル2-〔2-〔2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-2-ヒドロキシイミノ-エチル〕プロパンジオアート

ピリジン（10 mL）中の中間体6（1.30 g、3.78 mmol）の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（0.52 g、7.55 mmol）を添加し、反応混合物を60℃で20時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物（2.00 g、定量的収率）を得た。LCMS (ES⁺) 360.3 (M+H)⁺.

【0504】（中間体8）エチル5-〔2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシラート

EtOH（50 mL）中の中間体7（2.00 g、3.78 mmol）の溶液に、Niラネー（10% mol）を添加した。オートクレーブを密封し、10 barの水素下60℃で18時間加熱した。反応物をセライトに通して濾過し、EtOH（20 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0～3%メタノール性アンモニア/DCM）により精製して、表題化合物（0.36 g、32%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.06 (m, 4 H), 6.34 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.39 (m, 1 H), 1.02 (m, 3 H). LCMS (ES⁺) 300.2 (M+H)⁺.

30

【0505】（中間体9）5-〔2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕ピロリジン-2-オン

EtOH（150 mL）中の中間体8（4.0 g、13.0 mmol）の溶液に、1 N水酸化ナトリウム（15 mL、15 mmol）を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）で希釈し、DCM（50 mL）で洗浄した。有機層を廃棄し、水性層を1 N HCl（15 mL、15 mmol）で処理し、DCM（50 mL）で抽出した。有機層を分離し、脱水し（MgSO₄）、真空中で濃縮した。残渣をトルエン（50 mL）に溶解し、混合物を110℃で18時間攪拌した。反応物を水（20 mL）で希釈し、DCM（50 mL）で抽出した；有機層を分離し、脱水し（MgSO₄）、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0～3%メタノール性アンモニア/DCM）により精製して、表題化合物（0.64 g、21%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.44 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 6.18 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 1.97 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) 228.1 (M+H)⁺.

40

【0506】（中間体10）1-（5-ブロモ-2-ニトロフェニル）-5-〔2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体9（0.13 g、0.57 mmol）及び2-フルオロ-4-ブ

50

ロモ-ニトロベンゼン (0.14 g、0.63 mmol) から、方法 A により調製した (0.09 g、37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 5.74 (m, 1 H), 2.71 (m, 3 H), 2.16 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 427.2 / 429.2 (M+H)⁺.

【0507】

(中間体 11 及び 12)

エナンチオマー 1 (5S 又は R) - 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン及びエナンチオマー 2 (5R 又は S) - 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン

SFC 条件下における Chiralpak IA (50 × 226、360 mL/分、25 °C、CO₂ + 10% MeOH、濃度: 20 g/l) 上での精製により、以下の表題化合物を中間体 9 (0.47 g) から単離して、中間体 11 (RT 3.9 分、0.20 g) 及び中間体 12 (RT 5.4 分、0.22 g) をそれぞれ得た。

【0508】

(中間体 13)

エナンチオマー 1 (5S 又は R) - 1 - (5-ブロモ-2-ニトロフェニル) - 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体 11 (0.20 g) 及び 2-フルオロ-4-ブロモ-ニトロベンゼンから、方法 A により調製した (0.40 g、定量的収率)。LCMS (ES⁺) 427.2 / 429.2 (M+H)⁺.

【0509】

(中間体 14)

エナンチオマー 2 (5R 又は S) - 1 - (5-ブロモ-2-ニトロフェニル) - 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体 12 (0.22 g) 及び 2-フルオロ-4-ブロモ-ニトロベンゼンから、方法 A により調製した (0.40 g、91%)。LCMS (ES⁺) 427.2 / 429.2 (M+H)⁺.

【0510】

(中間体 15)

エチル 4-ヒドロキシ-4-(オトリル) ブタノアート

-78 °C の DCM (60 mL) 中の 2-メチルベンズアルデヒド (3.0 g、25.0 mmol) の溶液に、TiCl₄ (40.0 mL、40 mmol、DCM 中 1 M) を添加した。DCM (20 mL) 中の (1-エトキシシクロプロポキシ) ートリメチル-シラン (8.70 g、50.0 mmol) の溶液を添加し、反応物を -78 °C で 30 分間攪拌し、室温に 18 時間加熱した。反応物を NH₄Cl の飽和水溶液 (100 mL) で処理し、DCM (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色油状物 (4.40 g、79%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 1 H), 7.20-7.10 (m, 3 H), 5.22 (m, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.25 (t, 3 H).

【0511】

(中間体 16)

1 - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5 - (オトリル) ピロリジン-2-オン

トルエン (20 mL) 中の中間体 15 (4.40 g、19.8 mmol) の溶液に、(4-メトキシフェニル) メタンアミン (27.1 g、198.0 mmol) を添加し、反応物を密封管内で 150 °C に 18 時間加熱した。反応物を冷却し、水 (50 mL) 及び DCM (50 mL) で処理し、有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~35% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を白色固体 (3.20 g、55%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.1 (m, 4 H), 6.95 (d, 2 H), 6.8 (d, 2 H), 5.1 (d, 1 H), 4.65

(m, 1 H), 5.8 (s, 3 H), 3.4 (d, 2 H), 2.45-2.3 (m, 4 H), 2.1 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) 296.0 (M+H)⁺.

【0512】

(中間体17)

5-(オートリル)ピロリジン-2-オン

TFA (25 mL) 中の中間体16 (3.2 g、10.0 mmol) の溶液を、密封管内150℃で18時間加熱した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~3% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物を黄色固体 (1.5 g、79%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.10 (m, 4 H), 4.85 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H). LCMS (ES⁺) 176.0 (M+H)⁺.

10

【0513】

(中間体18)

1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-5-(オートリル)ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体17 (0.75 g、4.28 mmol) 及び2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼンから、方法Aにより調製した (0.50 g、31%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.15 (m, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) 375.0/377.0 (M+H)⁺.

20

【0514】

(中間体19)

エチル4-ヒドロキシ-4-フェニルブタノアート

表題化合物は、中間体15と同様の方法で調製した。-78℃のDCM (30 mL) 中のベンズアルデヒド (1.00 g、9.43 mmol) の溶液に、TiCl₄ (15.0 mL、15.0 mmol、DCM中1M) を添加した。DCM (20 mL) 中の(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (2.90 g、14.10 mmol) の溶液を添加し、反応物を-78℃で30分間攪拌し、室温に18時間加温した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) で処理し、DCM (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色油状物 (1.60 g、84%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.20 (m, 5 H), 4.95 (m, 1 H), 4.10 (q, 2 H), 2.45-2.30 (m, 4 H), 1.25 (t, 3 H).

30

【0515】

(中間体20)

1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-フェニルピロリジン-2-オン

トルエン (20 mL) 中の中間体19 (2.00 g、9.61 mmol) の溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (13.20 g、96.5 mmol) を添加し、反応物を密封管内で150℃に18時間加熱した。反応物を冷却し、水 (50 mL) 及びDCM (50 mL) で処理し、有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~35% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (2.0 g、74%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.15 (d, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 6.80 (d, 2 H), 5.05 (d, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.40 (d, 1 H), 2.50-2.35 (m, 3 H), 1.9 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 282.0 (M+H)⁺.

40

【0516】

(中間体21)

5-フェニルピロリジン-2-オン

TFA (15 mL) 中の中間体20 (2.00 g、7.11 mmol) の溶液を、密封管内150℃で18時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~3% MeOH/DCM) により精製して、表題化

50

合物を黄色固体 (0.80 g、70%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (br s, 1 H), 7.30-7.40 (m, 5 H), 4.65 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H). LCMS (ES^+) 162.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0517】

(中間体 22)

1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-5-フェニルピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体 21 (0.50 g、3.10 mmol) 及び 2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼンから、方法 A により調製した (0.25 g、23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1 H), 7.30-7.40 (m, 6 H), 7.10 (s, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 3 H), 2.20 (m, 1 H). LCMS (ES^+) 361.0/362.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

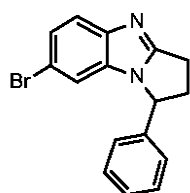
10

【0518】

(中間体 23 (方法 B))

7-ブロモ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化18】



20

AcOH (5 mL) 中の中間体 22 (0.50 g、1.38 mmol) の溶液に、鉄粉 (0.39 g、6.94 mmol) を添加した。反応物を 18 時間加熱還流した。反応混合物をセライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液で処理し、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、有機層を分離し、脱水し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0~3% メタノール性アンモニア/DCM) により精製して、表題化合物 (0.38 g、87%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 1 H), 7.45-7.40 (m, 4 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.20-3.05 (m, 3 H), 2.50 (m, 1 H). LCMS (ES^+) 312.0/314.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0519】

(中間体 24)

(E/Z)-1-(ジフルオロメトキシ)-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン

AcOH (30 mL) 中の 2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (10 g、57.8 mmol) の溶液に、ニトロメタン (7.05 g、115.6 mmol) 及びエチレンジアミン (1.73 g、28.9 mmol) を 10 °C で添加した。反応混合物を 50 °C で 18 時間加熱した。反応の完了後、氷冷水を添加し、混合物を 1 時間激しく攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を黄色固体 (11 g、92%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (d, J 13.6 Hz, 1 H), 7.49-7.71 (m, 3 H), 7.22-7.31 (m, 2 H), 6.45-6.81 (t, 1 H).

40

【0520】

(中間体 25)

N-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-ニトロエチル)ヒドロキシルアミン

EtOH (40 mL) 中の中間体 24 (11.5 g、53.48 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.38 mg、106.9 mmol) 及びトリエチルアミン (14.61 mL、106.9 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を添加し、EtOAc で抽出し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0~65% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物

50

物を黄色油状物（9 g、77%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 6.41-6.77 (t, 1 H), 5.12 (q, J 8.0 Hz, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.71 (q, J 12.8 Hz, 1 H).

【0521】

（中間体26）

1-（2-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタン-1, 2-ジアミン

MeOH（150 mL）中の中間体25（6 g、24.19 mmol）の溶液に、炭素上10%パラジウム（1.5 g）を0℃で添加した。反応混合物を水素雰囲気（圧力100 psi）下室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を淡黄色油状物（4.7 g、80%）として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 7.20-7.00 (m, 6 H), 4.03 (q, J 11.2 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J 16.4 Hz, 1 H), 2.44 (dd, J 12.4 Hz, 1 H), 1.80 (bs, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 1.31分, 203 (M+H)⁺.

【0522】

（中間体27）

tert-ブチル（2-アミノ-2-（2-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバマート

乾燥DCM（50 mL）中の中間体26（4 g、19.7 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（2.7 mL、19.7 mmol）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（4.3 g、19.7 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を追加し、混合物をDCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、（Na₂SO₄）で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC（DCM中5%MeOH）により精製して、表題化合物を白色固体（3.1 g、52%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 7.19-7.28 (m, 2 H), 7.07 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 6.38-6.75 (t, 1 H), 4.85 (bs, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 1.80 (bs, 2 H), 1.39 (s, 9 H). LCMS (ES⁺) RT 2.09分, 303 (M+H)⁺.

【0523】

（中間体28）

tert-ブチル4-（2-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシラート

DCM（80 mL）中の中間体27（6 g、19.8 mmol）の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（3.8 g、23.83 mmol）を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0~50% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物を黄色油状物（4.2 g、64%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50 (t, J 7.2 Hz, 1 H), 7.36-7.24 (m, 2 H), 7.10 (d, J 8 Hz, 1 H), 6.76-6.39 (t, 1 H), 5.08 (dd, J 16 Hz, 1 H), 4.27 (t, J 10 Hz, 1 H), 3.58 (dd, J 10.8 Hz, 1 H), 1.60 (s, 9 H).

【0524】

（中間体29）

tert-ブチル-3-（5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル）-4-（2-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシラート

表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。DMF（15 mL）中の中間体28（2.1 g、6.4 mmol）の溶液に、Cs₂CO₃（6.2 g、19.2 mmol）及び2, 5-ジフルオロ-4-ブロモニトロベンゼン（1.7 g、7.04 mmol）を添加した。内容物を密封管内60℃で3時間加熱した。反応混合物を氷水でクエンチし、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を（Na₂SO₄）で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラム（SiO₂、0~30% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物を黄色固体（2.6 g、74%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J 8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 7.24-7.38 (m, 3 H), 7.14 (d, J 8 Hz, 1 H)

, 6.76-6.39 (t, 1 H), 5.61 (t, J 16.8 Hz, 1 H), 4.38 (t, J 20 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J 10 Hz, 1 H), 1.60 (s, 9 H).

【0525】

(中間体30)

1-(2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-[2-ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾリジン-2-オン

AcOH (6 mL) 中の中間体29 (500 mg, 0.91 mmol) の溶液に、鉄粉 (252 mg, 4.58 mmol) を添加し、18時間100℃にした。反応物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~5% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (210 mg, 55%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J 10 Hz, 1 H), 7.54 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 7.26-7.10 (m, 3 H), 7.08 (t, J 16 Hz, 1 H), 6.69-6.32 (t, 1 H), 5.76 (q, J 17 Hz, 1 H), 5.00 (bs, 2 H), 4.08 (t, J 18 Hz, 1 H), 3.44 (t, J 16.8 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 2.17分, 416.1 (M+H)⁺.

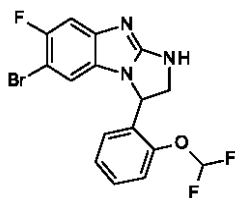
10

【0526】

(中間体31)

6-ブロモ-3-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ[1,2-a]イミダゾール

【化19】



20

表題化合物は、方法Bの変形例により調製した。トルエン (5 mL) 中の中間体30 (150 mg, 0.36 mmol) の溶液に、P₂S₅ (160 mg, 0.72 mmol) を添加した。反応混合物を4時間還流させた。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH 95/5) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (50 mg, 35%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, J 14.4 Hz, 1 H), 7.26-7.10 (m, 4 H), 6.84-6.46 (t, 1 H), 5.86 (t, J 15 Hz, 1 H), 5.60 (bs, 1 H), 4.58 (t, J 18 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J 9.6 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 2.06分, 398/400.0 (M+H)⁺.

30

【0527】

(中間体32)

tert-ブチル3-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート

表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。DMF (5 mL) 中の中間体28 (200 mg, 0.6 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (586 mg, 1.8 mmol) 及び2-フルオロ-4-ブロモニトロベンゼン (147 mg, 0.67 mmol) を添加した。反応混合物を密封管内60℃で3時間加熱した。反応混合物を氷水の添加によりクエンチし、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~30%、EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (250 mg, 77%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 7.42-7.21 (m, 4 H), 7.14 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 6.77-6.41 (t, 1 H), 5.66 (t, J 17.2 Hz, 1 H), 4.38 (t, J 20 Hz, 1 H), 3.76 (t, J 10.4 Hz, 1 H), 1.56 (s, 9 H).

40

50

【0528】

(中間体33)

1-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾリジン-2-オン

AcOH (5 mL) 中の中間体32 (500 mg、0.94 mmol) の溶液に、鉄粉 (260 mg、4.73 mmol) を添加し、反応混合物を100℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣を水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を用いることによりpHを7に調整した。混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~5% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (300 mg、80%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, J 18 Hz, 1 H), 7.42-7.11 (m, 4 H), 6.90 (m, 1 H), 6.62 (d, J 8.8 Hz, 1 H), 5.71 (t, J 15.6 Hz, 1 H), 3.86 (t, J 16.4 Hz, 1 H), 3.15 (t, J 15.2 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 2.12分, 398.2 (M+H)⁺.

10

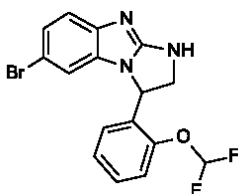
【0529】

(中間体34)

6-ブロモ-3-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ [1,2-a]イミダゾール

【化20】

20



表題化合物は、方法Bの変形例により調製した。トルエン (5 mL) 中の中間体33 (500 mg、1.25 mmol) の溶液に、P₂S₅ (279 mg、1.25 mmol) を添加した。反応混合物を4時間還流させた。反応混合物をNaHCO₃の飽和水溶液でクエンチし、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を(Na₂SO₄)で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~2% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (55 mg、11%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, J 14.4 Hz, 1 H), 7.30-7.15 (m, 5 H), 7.09 (t, J 7.2 Hz, 1 H), 6.86-6.45 (t, 1 H), 5.86 (t, J 14.8 Hz, 1 H), 5.10 (bs, 1H), 4.56 (t, J 18 Hz, 1 H), 3.87 (t, J 14.8 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 2.48分, 380.0/382.0 (M+H)⁺.

30

【0530】

(中間体35)

(5R又はS)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-2-オン

40

表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。MeCN (48 mL) 中の中間体12 (5.0 g、22.0 mmol) の溶液に、4-ブロモ-2,5-ジフルオロニトロベンゼン (5.76 g、23.2 mmol) 及びCs₂CO₃ (15.77 g、47.93 mmol) を添加した。混合物を40℃で18時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をブラインで処理し、EtOAcで分配した。水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS (ES⁺) RT 5.0分, 445.0/447.0 (M+H)⁺.

【0531】

(中間体36)

50

1- (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン

方法Aにより、中間体9 (3.36 g、14.8 mmol) 及び4-ブロモ-2, 5-ジフルオロニトロベンゼン (7.04 g、29.6 mmol) の溶液に (3.31 g、50%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 8.10 (d, J 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 5.84 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 1.52分, 445.0/447.0 (M+H)⁺.

【0532】

(中間体37)

1-tert-ブチル-4-エチル4-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシラート

エチルN-Boc-ピペリジン-4-カルボキシラート (10.00 g、36.92 mmol) をTHF (100 mL) に溶解し、-78℃に冷却した。LDA (47 mmol、23 mL) を添加し、反応物を1時間攪拌した。次いで、ヨードメタン (81.25 mmol、5.08 mL) を添加し、反応物をさらに1時間攪拌した後、冷浴を取り外し、反応物を室温に30分間加温した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで分配し、有機物を抽出し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した (定量的収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.11 (q, J 7.1 Hz, 2 H), 3.61 (dt, J 13.4 Hz, J 4.5 Hz, 2 H), 2.95 (d, J 0.3 Hz, 2 H), 1.91 (d, J 13.6 Hz, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.31 (m, 2 H), 1.19 (m, 3 H), 1.15 (s, 3 H).

【0533】

(中間体38)

エチル4-メチルピペリジン-4-カルボキシラート; 塩酸塩

0~5℃の1, 4-ジオキサン (30.0 mL) に溶解した中間体37 (11.0 g、40.5 mmol) の溶液に、HCl (15.2 mL、1, 4-ジオキサン中4M) を添加した。混合物を室温に加温し、18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を橙色固体 (5.02 g、59.6%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.00 (m, 1 H), 4.14 (q, J 6.8 Hz, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.08 (d, J 14.4 Hz, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.22 (m, 6 H).

【0534】

(中間体39)

[2- (4-エトキシカルボニル-4-メチル-1-ピペリジル) ピリミジン-5-イル] ボロン酸

EtOH (50 mL) 中の2-クロロピリミジン-5-ボロン酸 (3.95 g、24.2 mmol)、中間体38 (5.03 g、24.2 mmol) 及びトリエチルアミン (60.6 mmol、8.50 mL) の混合物を、70℃で5時間加熱した。反応物を冷却し、水 (100 mL) とEtOAc (100 mL) との間で分配した。水性層を分離し、さらなるEtOAc (2×100 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄した後、分離し、脱水し (MgSO₄)、減圧下で濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を褐色泡状物 (定量的収率) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.23分 294.0 (M+H)⁺.

【0535】

(中間体40)

[2- [(1R, 5S)-8-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリミジン-5-イル] ボロン酸

(1R, 5S)-3-tert-ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸 (9.0 g、35.3 mmol) をHCl溶液 (MeOH中2.25M) 中に懸濁させ、反応物を4時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮して、白色固体を得た。(2-クロロピリミジン-5-イル) ボロン酸 (5.58 g、35.2 mmol) を添加し、混合物をEtOH (130 mL) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (9.90 mL、70.5 mmol) を添加し、反応物を80℃

10

20

30

40

50

で5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで水を添加した(30 mL)。反応混合物を約1/3の容量にまで濃縮し、次いでさらなる水を添加した(100 mL)。オフホワイトの固体が析出し、これを濾過し、水(2×30 mL)で洗浄して、表題化合物(8.9 g、収率86%)をオフホワイトの粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (2H, s), 8.02 (2H, s), 4.45 (2H, dd, *J* 13.1, 3.4 Hz), 3.62 (3H, s), 2.98 (2H, br d, *J* 12.4 Hz), 2.77 (1H, s), 2.59 (2H, br s), 1.66-1.63 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m). LCMS (ES⁺) RT 0.97分 292.0 (M+H)⁺.

【0536】

(中間体41及び42)

エナンチオマー1: (5R又はS) - 5-フェニルピロリジン-2-オン及びエナンチオマー2: (5S) - 5-フェニルピロリジン-2-オン

SFC条件下におけるChiralpak IC (50×264 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、CO₂+20% EtOH、100 g/Lの濃度の7.6 mL溶液の注入)上での中間体20の精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー(RT 6.2分)を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー1 (5R又はS) - 5-フェニルピロリジン-2-オン(任意に(5R)エナンチオマーとして帰属させた、5.34 g)を得た。第2溶出エナンチオマー(RT 9.0分)を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー2 (5S又はR) - 5-フェニルピロリジン-2-オン(任意に(5S)エナンチオマーとして帰属させた、5.58 g)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H), 6.34 (m, 1H), 4.75 (t, 1H, *J* 7.0 Hz), 2.49 (m, 3H), 1.97 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 3.14分, 162.2 (M+H).

【0537】

(中間体43)

エナンチオマー1: (5R又はS) - 1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-5-フェニルピロリジン-2-オン

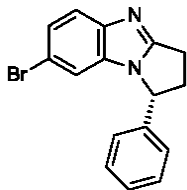
表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。MeCN (400 mL)中の中間体42 (5.34 g、33.1 mmol)の溶液に、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (8.75 g、39.8 mmol)及びCs₂CO₃ (23.7 g、72.9 mmol)を添加し、反応物を75℃で20時間加熱した。水を添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物(11.9 g、100%)を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* 8.7 Hz), 7.41 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, *J* 1.6 Hz), 5.16 (t, 1H, *J* 7.4 Hz), 2.68 (m, 3H), 2.22 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 4.74分, 361/363 (M+H).

【0538】

(中間体44)

エナンチオマー1: (1R又はS) - 7-ブロモ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化21】



表題化合物は、中間体43 (33.1 mmol)から、方法Bにより調製した(8.2 g、84%)。LCMS (ES⁺) RT 4.84分, 313.0/315.0 (M+H)⁺.

【0539】

(中間体45)

10

20

30

40

50

2- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] チアゾリジン-4-オン

トルエン (30 mL) に溶解した 2- (ジフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (9.87 g、57.4 mmol) の溶液に、2-スルファニル酢酸 (6.87 g、74.6 mmol) 及び $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (28.66 g、298.3 mmol) を添加した。混合物を 110 °C で 18 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc とすり混ぜた。得られた沈殿物を濾過して、表題化合物を白色固体 (8.07 g、57%) として得た。LCMS (ES^+) RT 3.34 分, 246.1 (M+H).

【0540】

(中間体 46 及び 47)

エナンチオマー 1: (2R 又は S) - 2- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] チアゾリジン-4-オン; エナンチオマー 2 (2S 又は R) - 2- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] チアゾリジン-4-オン

10

SFC 条件下における Chiralpak AD (50 × 216 mm × mm、流速 360 mL/分、25 °C、 CO_2 + 20% EtOH を 1.7 分間、次いで 40% EtOH を 3 分間、100 g/L の濃度の 4.45 mL 溶液の注入) 上での中間体 45 の精製により、表題化合物を単離した。第 1 溶出エナンチオマー (RT 1.7 分) を収集し、画分を蒸発させて、化合物 (任意に (2R) エナンチオマーとして帰属させた) を得た。第 2 溶出エナンチオマー (RT 2.7 分) を収集し、画分を蒸発させて、化合物 (任意に (2S) エナンチオマーとして帰属させた) を得た。

【0541】

20

(中間体 48)

3- (5-ブロモ-2-ニトロフェニル) - 2- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] チアゾリジン-4-オン

表題化合物は、中間体 45 (3.03 g、12.3 mmol) 及び 4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (5.44 g、24.7 mmol) から、方法 A により調製した (3.76 g、68.0%)。LCMS (ES^+) RT 4.5 分, 445.0/447.0 (M+H)⁺.

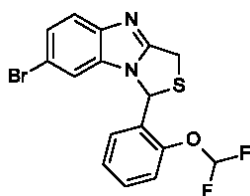
【0542】

(中間体 49)

7-ブロモ-1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3-ジヒドロチアゾロ [3, 4-a] ベンゾイミダゾール

30

【化 22】



表題化合物は、中間体 48 (3.01 g、6.76 mmol) 及び鉄 (1.89 g、33.8 mmol) から、方法 B により調製した。残渣をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS (ES^+) RT 4.54 分, 397.1/399.1 (M+H)⁺.

40

【0543】

(中間体 50)

5-エトキシピロリジン-2-オン

EtOH (1.2 L) 中のスクシンイミド (50 g、0.50 mol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (48 g、1.3 mol) を 0 °C で添加し、EtOH 中の 1M H_2SO_4 溶液 (100 mL) を 3 時間かけてゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を -50 °C に冷却し、 H_2SO_4 の 6M 溶液を用いることにより pH 2 に酸性化した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、EtOH 中 2M KOH 溶液を用いることにより中和した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をクロロホルム (1.0 L) 中で 30 分間攪拌し、セラ

50

イトベッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～2% MeOH/DCM）により精製して、表題化合物を白色固体（25 g、38%）として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.8 (bs, 1H), 4.9 (d, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2-2.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H). LCMS (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 130.

【0544】

（中間体51）

[2-（モルホリン-4-イル）ピリミジン-5-イル] ボロン酸

エタノール（25 mL）中の（2-クロロピリミジン-5-イル）ボロン酸（1 g、6.32 mmol）、モルホリン（2.19 mL、25.26 mmol）及びトリエチルアミン（0.9 mL、6.32 mmol）の溶液を、20℃で1時間攪拌した。水（50 mL）を反応混合物にゆっくりと添加すると、沈殿物が形成され、これを濾過により収集して、表題化合物をクリーム色固体（950 mg、70%）として得た。 δ H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.63 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 3.68 (ddd, J 23.4, 5.7, 3.9 Hz, 8H). LCMS(ES^+) 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0545】

（中間体52）

5-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-2-オン

不活性雰囲気下で、乾燥金属マグネシウム（540 mg、23.25 mmol）を乾燥 THF（15 mL）中に懸濁させた。70℃で、1, 2-ジブロモエタン（0.1 mL）及び2-ブロモアニソール（2.9 mL、23.25 mmol）を連続して添加した。反応物を70℃で1時間攪拌した後、0℃に冷却した。THF（10 mL）中の中間体50（1 g、7.75 mmol）の溶液を添加した。反応混合物を70℃で5時間攪拌した後、水（10 mL）及びAcOH（5 mL）を慎重に添加した。攪拌を室温で30分間続け、EtOAc（3×50 mL）中に抽出した。有機層を脱水し（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～2% MeOH/DCM）により精製して、5-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-2-オンを白色固体（600 mg、40%）として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.90 (bs, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70-2.32 (m, 3H), 2 (m, 1H).

20

【0546】

（中間体53）

1-（5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル）-5-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-2-オン

表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。DMF（10 mL）中の中間体52（600 mg、3.14 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（3.06 g、9.42 mmol）、4-ブロモ-2, 5-ジフルオロニトロベンゼン（747 mg、3.14 mmol、1当量）を添加し、90℃で18時間加熱した。室温で、スラリーを氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc（3×70 mL）で抽出した。有機層を氷冷水及びブラインで洗浄し、脱水し（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～30% EtOAc/ヘキサン）により精製して、1-（5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル）-5-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-2-オンを黄色固体（600 g、46%）として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.40-7.22 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.60 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H). LCMS (ES^+) 409.0/411.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

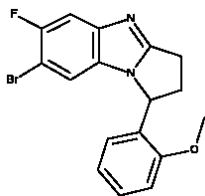
40

【0547】

（中間体54）

7-ブロモ-6-フルオロ-1-（2-メトキシフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化 2 3】



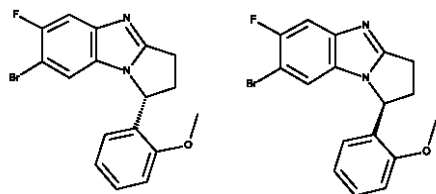
表題化合物は、中間体 5 3 (3 g、7.3 mmol) 及び鉄粉 (1.3 g、22 mmol) から、方法 B により調製した (1.5 g、57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.90 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 361.0/363.0 (M+H)⁺.

【0 5 4 8】

(中間体 5 5 及び 5 6)

エナンチオマー 1 (1R 又は S) - 7-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール; エナンチオマー 2 (1S 又は R) - 7-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化 2 4】



SFC 条件下における Chiralpak AD (50 × 216 mm × mm、流速 360 mL/分、25 °C、CO₂ + 25% MeOH、10 g/L の濃度の 25 mL 溶液の注入) 上での 2 g の中間体 5 4 のキラル精製により、表題化合物を単離した。第 1 溶出エナンチオマー (RT 3.4 分) を収集し、画分を蒸発させて、863 mg の中間体 5 5 を得た。第 2 溶出エナンチオマー (RT 5.3 分) を収集し、画分を蒸発させて、834 mg の中間体 5 6 を得た。

【0 5 4 9】

(中間体 5 7)

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブタノアート

表題化合物は、中間体 1 と同様の方法により調製した。DCM (12 mL) 中の 2-クロロベンズアルデヒド (1.5 g、10.71 mmol) の溶液に、TiCl₄ (11.8 mL、DCM 中 1 M) 及び [(1-エトキシシクロプロピル) オキシ] (トリメチル) シラン (2.6 mL、12.8 mmol) を -78 °C で滴下添加した。-78 °C で 30 分間攪拌した後、反応物を室温に 18 時間加温した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) の添加によりクエンチした。水性層を DCM (2 × 10 mL) により抽出し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色油状物 (1.4 g、60%) として得た。LCMS (ES⁺) 243.0 (M+H)⁺.

【0 5 5 0】

(中間体 5 8)

5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロアニリン

メタノール性アンモニア (25 mL) 中の 1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (2 g、8.43 mmol) の溶液を、密封管内 60 °C で 18 時間加熱した。

反応物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0～30% EtOAc／ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (1.4 g、73%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.90 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.98 (bs, 2H).

【0551】

(中間体59)

1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-オン

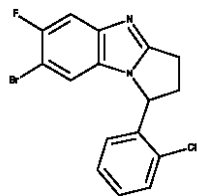
密封管内で、トルエン中の中間体57 (200 mg、0.82 mmol)、中間体58 (287 mg、1.23 mmol) 及び3滴の濃 H_2SO_4 を160℃で10時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (10 mL) を添加した。水性層を EtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0～40% EtOAc／ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (75 mg、22%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.78 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.15 (m, 1H). LCMS (ES^+) 412.0/414.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0552】

(中間体60)

7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1,2-a] ベンゾイミダゾール

【化25】



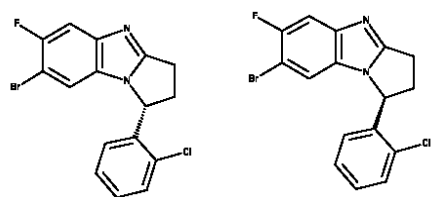
表題化合物は、中間体59 (500 mg、1.21 mmol) 及び鉄粉 (203 mg、3.64 mmol) から、方法Bにより調製した (300 mg、68%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.92 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.56 (m, 1H). LCMS (ES^+) 366.0/368.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0553】

(中間体61及び62)

エナンチオマー1: (1R又はS)-7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1,2-a] ベンゾイミダゾール; エナンチオマー2 (1S又はR)-7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1,2-a] ベンゾイミダゾール

【化26】



SFC条件下におけるChiralpak IA (50×266 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、 CO_2 + 20% MeOH、30 g/Lの濃度の5.33 mL溶液の注入) 上での478 mgの中間体60のキラル精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー1 (RT 6.3分) を収集し、画分を蒸発させて、中間体61を得た。第2溶出エナンチオマー2 (RT 8.2分) を収集し、画分を蒸発させて、中間体6

2を得た。

【0554】

(中間体63)

5-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体52について示した手順と同様の方法により調製した。乾燥THF(20mL)中の金属マグネシウム(1.1g、46.5mmol)の溶液に、THF(5mL)中の触媒の1,2-ジブロモエタン及び4-フルオロブロモベンゼン(5.1mL、46.5mmol)を60℃で15分間かけて添加した。反応混合物を1時間還流させた。反応物を0℃に冷却し、乾燥THF(10mL)中、中間体50の溶液を滴下添加した(2g、15.5mmol)。反応混合物を0℃で1時間、室温で攪拌し、次いで5時間還流させた。反応混合物を冷却し、水(4mL)、続いてAcOH(6mL)を慎重に添加した。攪拌を室温で30分間続け、EtOAc(3×50mL)中に抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~2%MeOH/DCM)により精製して、5-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンを白色固体(1.3g、47%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.27(dd, J 8.7, 4.9 Hz, 2H), 7.05(t, J 8.5 Hz, 2H), 6.21(s, 1H), 4.74(t, J 7.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.33(m, 3H), 1.94(dq, J 11.9, 8.1 Hz, 1H). LCM S(ES⁺)(M+H)⁺ 180.

【0555】

(中間体64)

1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

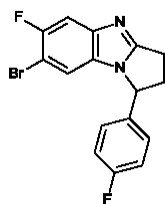
表題化合物は、方法Aと同様の方法で調製した。乾燥DMF(15mL)中の中間体63(2.2g、12.2mmol)の溶液に、炭酸セシウム(9.98g、30.7mmol)及び4-ブロモ-2,5-ジフルオロニトロベンゼン(3.1g、13.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)の添加で処理し、EtOAc(4×20mL)で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物を黄色固体(2.3g、47%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.73(dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.35(ddd, J 8.7, 5.1, 2.4 Hz, 2H), 7.19(dd, J 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.04(tt, J 9.7, 2.9 Hz, 2H), 5.17 - 5.00(m, 1H), 2.88 - 2.54(m, 3H), 2.30 - 2.10(m, 1H).

【0556】

(中間体65)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化27】



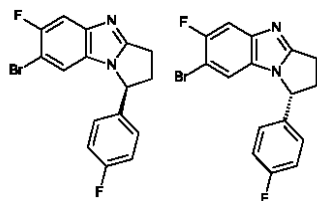
表題化合物は、中間体64(2.3g、5.8mmol)及び鉄粉(975mg、17.4mmol)から、方法Bにより調製した(1.5g、74%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.47(d, J 9.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.02(m, 4H), 6.93(d, J 6.0 Hz, 1H), 5.40(t, J 6.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.01(m, 3H), 2.54(ddt, J 14.4, 11.7, 5.1 Hz, 1H). LCMS(ES⁺) 349.0/351.0(M+H)⁺.

【0557】

(中間体66及び67)

エナンチオマー1：(1S又はR)－7－ブロモ－6－フルオロ－1－(4－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロ－1H－ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール；エナンチオマー2 (1R又はS)－7－ブロモ－6－フルオロ－1－(4－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロ－1H－ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化28】



10

SFC条件下におけるChiralpak AD (50×216 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、CO₂+40% EtOH、50 g/Lの濃度の10 mL溶液の注入) 上での2 gの中間体65のキラル精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー1 (RT 1.9分) を収集し、画分を蒸発させて、1.23 gの中間体66を得た。第2溶出エナンチオマー2 (RT 3分) を収集し、画分を蒸発させて、1.19の中間体67を得た。

20

【0558】

(中間体68)

1－ブロモ－2－(メチルスルファニル)ベンゼン

EtOH (15 mL) 中のNaOH (1.7 g、42.50 mmol) の溶液に、2－ブロモチオフェノール (5 g、26.45 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、0℃に冷却し、ヨウ化メチル (2.4 mL、39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10時間攪拌した。反応混合物を氷水で処理し、DCM (2×20 mL) で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0～5% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色油状物 (4.6 g、86%) として得た。LCMS (ES⁺) 203.0/205.0 (M+H)⁺。

30

【0559】

(中間体69)

5－[2－(メチルスルファニル)フェニル]ピロリジン－2－オン

乾燥THF (10 mL) 中の金属マグネシウム (223 mg、9.30 mmol) の溶液に、THF (5 mL) 中の触媒の1,2－ジブロモエタン及び中間体68 (1.87 g、9.30 mmol) を60～65℃で15分間かけて添加した。反応混合物を1時間還流させた。反応物を0℃に冷却し、乾燥THF (5 mL) 中、中間体50の溶液を滴下添加した (400 mg、3.10 mmol)。反応混合物を0℃で1時間、室温で攪拌し、次いで5時間還流させた。反応混合物を冷却し、水 (1 mL)、続いてAcOH (1 mL) を慎重に添加した。攪拌を室温で30分間続け、EtOAc (3×50 mL) 中に抽出した。有機層を脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0～2% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物を白色固体 (300 mg、46%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 4H), 5.95 (bs, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.95 (m, 1H). LCMS (ES⁺) (M+H)⁺208.0.

40

【0560】

(中間体70)

1－(5－ブロモ－4－フルオロ－2－ニトロフェニル)－5－[2－(メチルスルファニル)フェニル]ピロリジン－2－オン

50

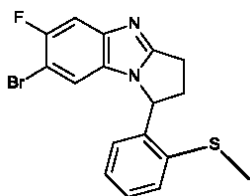
表題化合物は、方法Aの同様の变形例により調製した。乾燥DMF（6 mL）中の中間体69（300 mg、1.44 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（1.4 g、4.32 mmol）及び4-ブロモ-2,5-ジフルオロニトロベンゼン（376 mg、1.59 mmol）を添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を水（5 mL）で処理し、EtOAc（4×10 mL）で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、0～65% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物を黄色固体（305 mg、49%）として得た。LCMS (ES⁺) 425.0/427.0 (M+H)⁺.

【0561】

（中間体71）

7-ブロモ-6-フルオロ-1-[2-(メチルスルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化29】



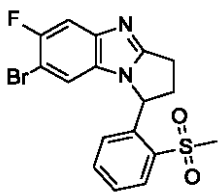
表題化合物は、中間体70（300 mg、0.707 mmol）及び鉄粉（118 mg、2.12 mmol）から、方法Bにより調製した（205 mg、77%）。LCMS (ES⁺) 377.0/379.0 (M+H)⁺.

【0562】

（中間体72）

7-ブロモ-6-フルオロ-1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化30】



DCM（25 mL）中の中間体71（1.9 g、5.03 mmol）の溶液に、m-CPPBA（2.58 g、15.09 mmol）を0℃で少量ずつ添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。5 mLの飽和NaHCO₃水溶液を添加し、水性層をDCM（2×10 mL）で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～100% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物を黄色固体（1.25 g、60%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 6.82-6.9 (m, 2H), 6.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 2.5 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 409.0/411.0 (M+H)⁺.

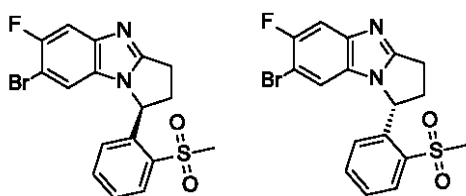
【0563】

（中間体73及び74）

エナンチオマー1：（1S又はR）-7-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール；エナンチオマー2（1R又はS）-7-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

ル

【化 3 1】



LC条件下におけるChiralpak AD (100×500 mm×mm、流速300 mL/分、30℃、CO₂+ヘプタン-*i*-PrOH (1:1)、1 g/Lの濃度の972 mL溶液の注入) 上での2.35 gの中間体72のキラル精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー1 (RT 25分) を収集し、画分を蒸発させて、中間体73を得た。第2溶出エナンチオマー2 (RT 47分) を収集し、画分を蒸発させて、中間体74を得た。

【0564】

(中間体75)

5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-オン

表題化合物は、中間体52について先に記載した方法と同様の方法により調製した。乾燥THF (80 mL) 中の金属マグネシウム (2.78 g、116 mmol) の溶液に、THF (10 mL) 中の触媒の1, 2-ジブロモエタン及び2-ブロモベンゾトリフルオリド (26 g、116 mmol) を60~65℃で20分間かけて添加した。反応混合物を1時間還流させた。反応物を0℃に冷却し、乾燥THF (10 mL) 中、中間体50の溶液を滴下添加した (5 g、38.7 mmol)。反応混合物を0℃で1時間、室温で攪拌し、次いで5時間還流させた。反応混合物を冷却し、水 (10 mL)、続いてAcOH (20 mL) を慎重に添加した。攪拌を室温で30分間続け、EtOAc (3×50 mL) 中に抽出した。有機層を脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~2% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物を黄色固体 (1.1 g、13%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.60 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.18 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 3H), 1.95 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 230.0 (M+H)⁺.

【0565】

(中間体76)

1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-オン

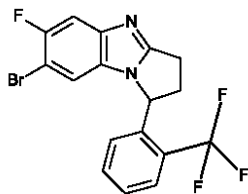
表題化合物は、方法Aの同様の変形例により調製した。乾燥DMF (30 mL) 中の中間体75 (2.7 g、11.7 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (9.57 g、29.4 mmol) 及び4-ブロモ-2, 5-ジフルオロニトロベンゼン (3 g、12.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) の添加で処理し、EtOAc (4×10 mL) で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (2.5 g、47%) として得た。LCMS (ES⁺) 447.0/449.0 (M+H)⁺.

【0566】

(中間体77)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化 3 2】



表題化合物は、中間体 76 (2.5 g、5.6 mmol) 及び鉄粉 (941 mg、16.8 mmol) から、方法 B により調製した (2 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 3H), 2.50 (m, 1H). LCMS (ES⁺) 399.0/401.0 (M+H)⁺.

10

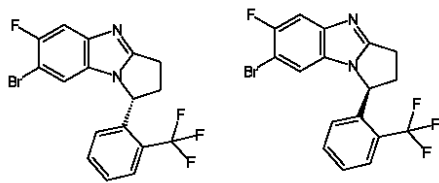
【0567】

(中間体 78 及び 79)

エナンチオマー 1: (1R 又は S) - 7-ブロモ-6-フルオロ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール; エナンチオマー 2: (1S 又は R) - 7-ブロモ-6-フルオロ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化 3 3】

20



LC 条件下における Chiralpak AD (100 × 500 mm × mm、流速 300 mL/分、30 °C、CO₂ + MeOH 100%、65 g/L の濃度の 12.5 mL 溶液の注入) 上での 1.95 g の中間体 77 のキラル精製により、表題化合物を単離した。第 1 溶出エナンチオマー 1 (RT 12 分) を収集し、画分を蒸発させて、880 mg の中間体 78 を得た。第 2 溶出エナンチオマー 2 (RT 21 分) を収集し、画分を蒸発させて、880 mg の中間体 79 を得た。

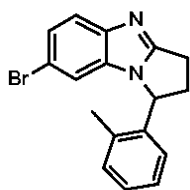
30

【0568】

(中間体 80)

7-ブロモ-1-(オートリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化 3 4】



40

表題化合物は、中間体 18 (0.33 g、0.88 mmol) 及び鉄粉 (0.24 g、4.4 mmol) から、方法 B により調製した (0.20 g、69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 327.0/329.0 (M+H)⁺.

50

【0569】

(中間体81)

メチル5-(2, 5-ジメチルフェニル)-5-オキソペンタノアート

p-キシレン(21 mL、170 mmol)及びメチル5-クロロ-5-オキソペンタノアート(23.5 mL、170 mmol)の溶液に、塩化アルミニウム(24.9 g、187 mmol)を少量ずつゆっくりと添加した。反応は発熱性であった。1時間後、反応混合物の固化を回避するためにp-キシレン(40 mL)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。DCM(200 mL)を添加し、得られた溶液を氷及び飽和Na₂CO₃水溶液上に注いだ。アルミニウム塩を濾過し、濾液をデカントした。水性層をDCMで抽出し、有機物を0.1 M NaOHで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣(27.8 g、70%)を精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 3.67 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 2.46 (m, 5 H), 2.39 (m, 3 H), 2.06 (m, 2 H). GC-MS(CI) MH⁺ 235.18.

10

【0570】

(中間体82)

メチル(5Z)-5-(2, 5-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシイミノペンタノアート

ピリジン(5 mL)中の中間体81(1.50 g、6.40 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.89 g、12.8 mmol)を添加した。反応混合物を密封管内で60℃に20時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をEtOH(2×10 mL)で希釈し、真空中で濃縮して、表題化合物を定量的収率で得た(2.0 g)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (m, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 3.66 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 2.30 (m, 3 H), 2.21 (m, 3 H), 1.84 (m, 2 H). LC-MS: MH⁺ 250.3.

20

【0571】

(中間体83)

6-(2, 5-ジメチルフェニル)ピペリジン-2-オン

中間体82(2.0 g、8.02 mmol)をEtOH(50 mL)に溶解し、オートクレーブに入れた。Niラネー(1.0 g)を混合物に添加した。オートクレーブに水素(10 bar)を充填し、60℃で48時間加熱した。反応混合物をセライト越しに濾過し、真空中で濃縮した。DCMを添加し、有機層を水で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、0.25 gの表題化合物(2ステップで19%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (m, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.27 (m, 6 H), 2.09 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H). LC-MS MH⁺ 204.2.

30

【0572】

(中間体84)

1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-6-(2, 5-ジメチルフェニル)ピペリジン-2-オン

表題化合物は、中間体83(0.25 g、1.2 mmol)及び4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(0.54 g、2.5 mmol)から、方法Aにより調製した。LCMS(ES⁺) 403.2/405.2 (M+H)⁺.

40

【0573】

(中間体85)

2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)オキシラン

DCM(900 mL)及びNaOH水溶液(50%、600 mL)中の2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(110 g、639 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード(2.360 g、6.39 mmol)及びトリメチルスルホニウムヨード(156 g、767 mmol)の混合物を、6日間激しく攪拌した。反応混合物をDCM及び水で希釈し、層を分離した。水層をDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄

50

し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1 M $\times$ 2)、水 ($\times$ 2) 及びブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、表題化合物を黄色油状物 (135.8 g、96%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.31 (ddd, J 8.0, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, J 8.0 Hz, 1H), 6.56 (t, J 73.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J 4.1, 2.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J 5.6, 4.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J 5.7, 2.6 Hz, 1H).

【0574】

(中間体86)

t e r t -ブチル (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバマート

10

アジ化ナトリウム (13.97 g、215 mmol) 及び NH_4Cl (11.49 g、215 mmol) を、水 (80 ml) 及び MeOH (320 ml) の混合物中の中間体85 (40 g、215 mmol) の溶液に添加した。フラスコを密封し、反応混合物を50℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をアルゴンでフラッシュし、パラジウム (活性炭上10重量%、2.287 g、2.149 mmol) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で5時間攪拌し、アルゴンでパージし、k i e s e l g u h r 越しに濾過し、メタノールですすいだ。濾液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (46.9 g、215 mmol) を添加し、混合物を終夜攪拌した。混合物を水で希釈し、 MeOH を真空中で蒸発させた。形成された沈殿物を濾過し、水で連続的に洗浄し、 EtOAc に溶かし、脱水し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルとすり混ぜて、表題化合物を白色固体 (27.2 g、40%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.19 (t, J 74.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J 7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.80 (m, 2H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 1.45 - 1.10 (m, 9H). LCMS (ES^+) RT1.962分, 248 $[\text{M-tBuOCO+H}]^+$.

20

【0575】

(中間体87)

2 - アミノ - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エタノール塩酸塩.

中間体86 (84.7 g、279 mmol) を1, 4 - ジオキサン (超乾燥、500 ml) に溶解し、1, 4 - ジオキサン中の塩酸 (4 M、880 mmol、220 ml) を添加した。混合物を終夜攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、 DCM で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体 (55.8 g、79%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 3H), 7.73 (dd, J 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (td, J 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 2H), 7.29 (t, J 73.6 Hz, 1H), 5.59 (t, J 5.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J 6.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H). LCMS (ES^+): RT 2.33分, 204 $[\text{M-C1}]^+$.

30

【0576】

(中間体88)

(R) - 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン

THF (200 mL) 中の水素化ナトリウム (6.67 g、167 mmol、鉱油中60%分散、4.0当量) の懸濁液に、中間体87 (10 g、41.72 mmol、10 g) 及びクロロ酢酸エチル (1.2当量、50.07 mmol、6.14 g) を添加した。反応混合物を75℃で14時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を Et_2O に溶かし、水及びブラインで3回洗浄し、次いで脱水し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残渣をイソヘキサンで洗浄して、表題化合物を黄色固体 (8.4 g) として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, J 7.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.59 (dd, J 11.8 Hz, J 6.3 Hz, 1H), 3.40 (q, J 7.0 Hz, 1H). LCMS (ES^+) 244.0 (M+H) $^+$.

40

【0577】

(中間体89)

50

4- (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5- (2-ジフルオロメトキシフェニル)-モルホリン-3-オン

表題化合物は、中間体 88 (10.14 g、41.69 mmol)、DMF (35 mL)、水素化ナトリウム (1.2 当量、50.0 mmol、2.00 g、鉱油中 60% 分散) 及び 4-ブロモ-2, 5-ジフルオロニトロベンゼン (1.0 当量、41.69 mmol、9.92 g) により、方法 A によって調製した (5.62 g、29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (m, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 7.00 (m, 2 H), 6.35 (m, 1 H), 4.37 (m, 4 H), 3.96 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) 461/463 (M+H)⁺.

【0578】

(中間体 90)

10

6- (2- (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピペラジン-2-オン

MeCN (30 mL) 中の中間体 26 (7.3 g、36.13 mmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.98 g、36.13 mmol、1 当量) 及びクロロ酢酸エチル (4.40 g、36.13 mmol、1 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~4% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物を白色固体 (3.2 mg、36%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 7.35-7.23 (m, 2 H), 7.10 (d, J 8 Hz, 1 H), 6.75-6.38 (t, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.30 (d, J 17.6 Hz, 1 H), 2.86 (d, J 19.6 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 1.29 分, 243.1 (M+H)⁺.

20

【0579】

(中間体 91)

tert-ブチル 3- (2- (ジフルオロメトキシ) フェニル)-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

乾燥 DCM (25 mL) 中の中間体 90 (3.2 g、13.22 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (1.6 g、15.86 mmol、1.2 当量) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (3.45 g、15.86 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~2% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物を白色固体 (3.2 mg、71%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (bs, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.24 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.42 (d, J 17.6 Hz, 1 H), 3.84 (d, J 12.4 Hz, 1 H), 3.77 (d, J 18 Hz, 1 H), 3.63 (d, J 11.2 Hz, 1 H), 1.10-1.29 (s, 9 H). LCMS (ES⁺) RT 2.19 分, 287.1 (M+H-^tBu)⁺.

30

【0580】

(中間体 92)

tert-ブチル 4- (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-3- (2- (ジフルオロメトキシ) フェニル)-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

40

表題化合物は、方法 A の変形例により調製した。乾燥 MeCN (25 mL) 中の中間体 91 (5 g、14.61 mmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (6.05 g、43.5 mmol、3 当量) 及び 4-ブロモ-2, 5-ジフルオロニトロベンゼン (3.4 g、14.61 mmol、1 当量) を添加した。混合物を密封管内 90℃ で 20 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水を添加し、混合物を DCM で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物を黄色固体 (1.5 g、18%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1 H), 7.66 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 7.27-7.45 (m, 5 H), 5.14 (m, 1 H), 4.56 (d, J 16.4 Hz, 1 H), 4.03 (d, J 15.2 Hz, 2 H), 3.18 (d, J 16 Hz, 1 H), 1.08-1.34 (s, 9 H).

50

【0581】

(中間体93)

tert-ブチル4-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-オキソピペラジン-1-カルボキシラート.

表題化合物は、方法Aの変形例により調製した。乾燥MeCN(15mL)中の中間体91(2.92mmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃(1.2g、8.76mmol、3当量)及び4-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン(511mg、3.21mmol、1.1当量)を添加した。混合物を密封管内90℃で加熱した。26時間後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、EtOAcで抽出し、脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物を黄色固体(225mg、15%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(d, J 8.4 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.27-7.63(m, 6H), 5.43(m, 1H), 4.29-4.38(m, 3H), 4.03(d, J 6.8 Hz, 1H), 1.07-1.23(s, 9H).

10

【0582】

(中間体94)

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-モルホリノーアセトニトリル

2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(44g、255.6mmol)を、冷(0℃)モルホリン(200g、2.3mol)に滴下添加した(温度は25℃未満に保った)。25mLの水に溶解したKCN(20g、307.1mmol、1.2当量)を添加し、反応混合物を80℃で2.5時間攪拌した。冷却した後、固化した反応混合物をEtOAc(250mL)に溶解し、有機相を水(250mL)で洗浄した。水性層を150mLのEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を水(2×)、ブライン(1×)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を淡黄色がかった油状物(65g)として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.60(dd, J 7.6 Hz, J 1.0 Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.29(m, 2H), 6.50(dd, J 79.0 Hz, J 70.2 Hz, 1H), 3.68(m, 5H), 2.62(m, 4H).

20

【0583】

(中間体95)

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-モルホリノーペンタンジニトリル

メタノール性KOH溶液(30%、3mL)を、500mLのTHF中の中間体94(67g、249.7mmol)の攪拌溶液に添加した。次いで、アクリロニトリル(20g、373.2mmol、1.5当量)を混合物に添加し、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、水を添加し(50mL)、混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を水(150mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を橙色油状物(61g)として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.68(dd, J 7.7 Hz, J 1.1 Hz, 1H), 7.47(td, J 7.9 Hz, J 1.4 Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 6.54(dd, J 76.0 Hz, J 71.3 Hz, 1H), 3.74(t, J 4.5 Hz, 4H), 2.80(ddd, J 13.7 Hz, J 10.5 Hz, J 6.1 Hz, 1H), 2.71(m, 2H), 2.55(ddd, J 13.8 Hz, J 10.2 Hz, J 5.3 Hz, 1H), 2.47(m, 2H), 2.27(ddd, J 17.0 Hz, J 10.3 Hz, J 5.3 Hz, 1H), 2.05(ddd, J 17.1 Hz, J 10.3 Hz, J 6.0 Hz, 1H).

30

40

【0584】

(中間体96)

4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-オキソブタンニトリル

中間体95(82g、255mmol)を、AcOH(300mL)、水(150mL)及びTHF(600mL)の混合物に溶解し、室温で24時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、橙色残渣をEtOAc(800mL)に溶かし、pH8になるまでNaOHの1N水溶液で洗浄し、水、ブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中

50

で濃縮して、橙色油状物を得た。クロマトグラフィー (SiO_2 、0～20% EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物を淡黄色油状物 (45 g、80%) として得る。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.83 (dd, J 7.8 Hz, J 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.20 (d, J 8.2 Hz, 1 H), 6.65 (t, J 72.9 Hz, 1 H), 3.37 (t, J 7.0 Hz, 2 H), 2.75 (t, J 7.0 Hz, 2 H).

【0585】

(中間体97)

5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール

中間体96 (20 g、88.8 mmol) を 200 mL の EtOH に溶解した。12 g の Ni ラネー (EtOH で 1 回洗浄した) を添加し、得られた混合物を 1 bar にて室温で 5.5 時間水素化した。混合物をアルゴンで脱気し、セライトのベッド上で濾過した。次いで、緑色がかった濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を薄緑色油状物 (18.5 g、98%) として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.82 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 6.55 (m, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H). LCMS (ES^+) RT 2.3 分, 212.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0586】

(中間体98)

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン

水素化ホウ素ナトリウム (3.71 g、97.1 mmol、1 当量) を、200 mL の MeOH 中の中間体97 (20.5 g、97.1 mmol) の溶液に少量ずつ添加した。1 時間の反応後、追加分の水素化ホウ素ナトリウム (1.85 g、0.5 当量、48 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を水 (1×) で、次いでブライン (1×) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空中で濃縮して、表題化合物を薄橙色油状物として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した (19.4 g)。LCMS (ES^+) RT 2.5 分, 214.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0587】

(中間体99)

1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン

中間体98 (19.41 g、91.0 mmol) を、MeCN (180 mL) 中の 1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (21.66 g、91.0 mmol、1.0 当量) の溶液に添加した。次いで、 K_2CO_3 (15.25 g、109.2 mmol、1.2 当量) を添加し、得られた反応混合物を 80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で濃縮して、橙色油状物を得た。この残渣を EtOAc に溶かし、水 (1×) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空中で濃縮して、表題化合物を橙色油状物 (37 g、94%) として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS (ES^+) RT 5.7 分, 431.0/433.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0588】

(中間体100)

1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-2-フェニルピロリジン

表題化合物は、中間体99について記載した方法に従って、2-フェニルピロリジン及び 4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンから調製した。LCMS (ES^+) RT 5.68 分, 347.1/349.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0589】

(中間体101)

(S)-N-[[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド

THF (3.44 mL) 中の 2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (4.7 g

10

20

30

40

50

、0.027 mol)の溶液に、(S)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (5.62 g、0.029 mol)を添加した。二塩基性ニリン酸カリウム (0.2当量) 及び K_3PO_4 (0.8当量)を添加し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。DCMを添加し、反応混合物を水で洗浄し、脱水し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物 (7 g、96%)として得、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0590】

(中間体102)

エチル (3R)-3-[[(S)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-[2-
-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパノアート

THF (1 L) 中の活性化亜鉛粉末 (356.4 g、10当量) 及び乾燥塩化銅 (53.95 g、1当量)を30分間加熱還流した。THF (250 mL) 中のプロモ酢酸エチル (227.5 g、2.5当量)の溶液を、僅かで一定の還流を維持しながら添加した。添加完了後、混合物を1時間加熱還流した。0℃で、THF (200 mL) 中の中間体101 (150 g、1当量)の溶液を添加し、反応混合物を1時間撹拌し、セライト上で濾過した。水 (300 mL)を添加すると、固体が沈殿し、沈殿物が完全に溶解するまで1M HCl (1 L)を添加した。混合物をNaClの添加によりデカントした。有機相をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をDCM (1500 mL)により溶かし、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、脱水し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮して、エチル3-(tert-ブチルスルフィニルアミノ)-3-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパノアート (192 g、97%)を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0591】

(中間体103)

エチル (3R)-3-アミノ-3-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパノアート

Et₂O (10 mL) 中の中間体102 (1.2 g、3.30 mmol)の溶液に、HCl (1, 4-ジオキサン中4M、6.60 mmol)を添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。水を反応混合物に添加し、Et₂Oで抽出した。水性相をNa₂CO₃で塩基性pHにし、EtOAcで抽出し、脱水し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮して、表題化合物、0.8 g (90%)を得た。LCMS (ES⁺) 2.83 分, 260(M+H)⁺.エチル (3R)-3-アミノ-3-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパノアートの絶対配置を、Mosher試薬 (R)-(+)-α-メトキシ-α-トリフルオルメチルフェニル酢酸及び (S)-(-)-α-メトキシ-α-トリフルオルメチルフェニル酢酸による誘導体化、続いてNMR分光法によって確認した。

【0592】

(中間体104)

(3R)-3-アミノ-3-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

LiBH₄ (1.9 g、2.2当量)をTHF (150 mL) 中に懸濁させ、混合物を55~60℃で加熱した。THF (40 mL) 中の中間体103 (10.28 g、1当量)の溶液を滴下添加した。反応混合物を65℃で1.5時間撹拌し、追加量のLiBH₄ (2当量)を添加し、加熱を3時間続けた。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、pH4になるまでHCl 5Nを添加した。混合物をDCMで洗浄し、水性相を0℃の50%NaOHで塩基性pHにし、DCM:MeOHの(8.5:1.5)混合物で抽出し、脱水し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮した。残渣をUV指向分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.79 g、21%)を得た。LCMS (ES⁺) 3.34分 218 (M+H)⁺.

【0593】

(中間体105)

10

20

30

40

50

(3R) - 3 - (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロ-アニリノ) - 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

1-ブロモ-2, 5-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (10.41 g) の溶液に、MeCN (200 mL) 中の中間体 104 (1 当量) を添加し、K₂CO₃ (2 当量) を添加した。反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc / 水の (1 : 1) 混合物に溶解し、1 N HCl で中性 pH にした。有機相を (MgSO₄) で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100 % DCM) により精製して、表題化合物 (11.6 g, 61 %) を得た。

【0594】

(中間体 106)

(3R) - 3 - (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロ-アニリノ) - 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパナール

中間体 105 (8.865 g、1.0 当量) を DCM (400 mL) に溶解した。TEMPO (0.01 当量) を添加し、混合物を 0 °C に冷却し、1 mL の水中の KBr (0.1 当量) の溶液、続いて 8 mL の水中の NaHCO₃ (0.4 当量) の溶液を添加した。NaOCl (2 当量) を反応混合物に滴下添加した。0.1 N NaOH を添加し、混合物を DCM により 2 回抽出し、合わせた有機相を 0.1 N HCl 及びブラインで洗浄し、(MgSO₄) で脱水し、真空中で濃縮して、表題化合物 (8.57 g、97 %) を得た。

【0595】

(中間体 107)

(4R) - 4 - (5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロ-アニリノ) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2-トリメチルシリルオキシ-ブタンニトリル

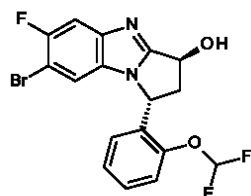
中間体 106 (35.92 g、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (0.1 当量) を DCM (500 mL) に溶解する。トリメチルシリルシアニド (1.2 当量) を添加し、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で 2 回抽出し、有機相をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を油状物 (40.05 g, 91 %) として得る。

【0596】

(中間体 108)

ジアステレオ異性体 1 : (1R, 3S 又は R) - 7-ブロモ-1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 35】



中間体 107 (40.5 g、1.0 当量) 及び鉄粉 (3 当量) を AcOH (70 mL) に溶解し、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。室温で、水を添加し、混合物を DCM で抽出し、合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、SFC 条件を用いる Lux-Cel11-4 (50 × 261 mm × mm、流速 360 mL / 分、25 °C、CO₂ + 20 % MeOH、30 g / L の濃度の 3.66 mL 溶液の注入) 上でのキラルクロマトグラフィーにより精製した。第 1 溶出ジアステレオマー (RT 5.15 分) を収集し、画分を蒸発させて、1R, 3R 又は S ジアステレオ異性体 (550 mg、64.4 %) を得た。第 2 溶出ジアステレオマー (RT 7.95 分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物 (90 mg、10.5 %) を得

10

20

30

40

50

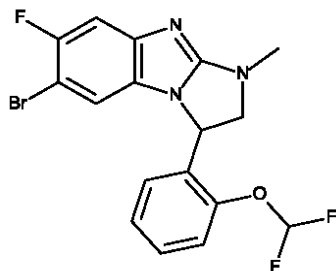
た。LCMS (ES⁺) RT 4.49分, 413.0/415.0 (M+H)⁺.

【0597】

(中間体109)

7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化36】



10

中間体31(13mg、0.033mmol)を500μLのDMFに可溶化した。0℃で、水素化ナトリウム(4mg、0.100mmol、60質量%)を添加した。反応を2時間続けた後、ヨードメタン(10μL、0.161mmol)を添加した。反応を室温で2時間続けた後、水(2mL)及びEtOAc(2mL)を添加した。有機層をブライン(2mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中50~100%EtOAc)により精製して、表題化合物(6mg、44%)を得た。LCMS (ES⁺) RT 4.96分, 412.0/414.0 (M+H)⁺.

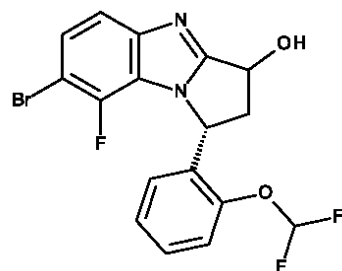
20

【0598】

(中間体110)

(1R)-7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化37】



30

乾燥MeCN(40mL)中の中間体103(5g、16.8mmol)に、K₂CO₃(6.9g、50mmol)及び4-ブromo-2,3-ジフルオロニトロベンゼン(4.8g、20.2mmol)を添加した。反応混合物を80℃で18時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を水(300mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中10%EtOAc)により精製して、黄色固体(6.2g、77%)を得た。

40

-78℃のTHF(60mL)中の該中間体(6.2g、13.02mmol)の溶液に、DIBAL-H(23mL、23.5mmol)を滴下添加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液(200mL)でクエンチした。反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を水(200mL)で洗浄し、有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、3g(収率57%)の黄色油状物を得、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

50

DCM (50 mL) 中の前記中間体 (3 g、6.42 mmol) の溶液に、ZnI₂ (0.2 g、0.64 mmol)、TEA (0.09 mL、0.64 mmol) 及び TMSCN (1.6 mL、12.84 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、3.25 g の粗物質を得、これを精製することなく次のステップに使用した。

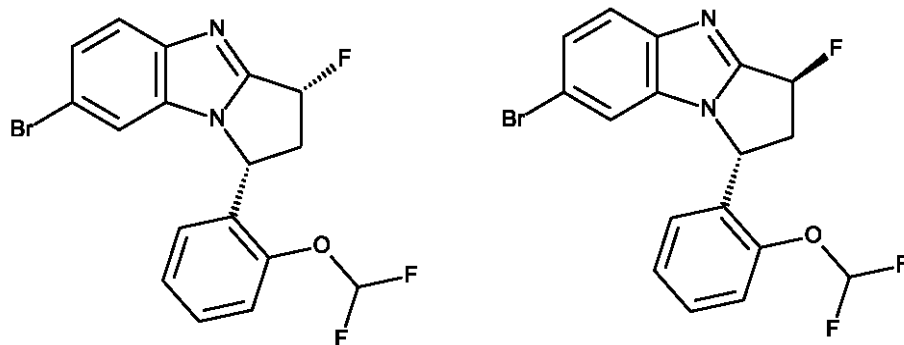
EtOH (50 mL) 中の前記中間体 (3 g、5.3 mmol) の溶液に、SnCl₂ (5 g、26.46 mmol) を添加し、反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、1 N KOH (100 mL) を用いて pH 8 に塩基性化した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、セライトに通して濾過した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~70% EtOAc) により精製して、表題化合物を淡褐色固体 (0.85 g、36%) として得た。LCMS (ES+) RT 2.42分, 413.0/415.1 (M+H)⁺。

【0599】

(中間体111及び112)

(1R, 3R) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール及び (1R, 3S) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール

【化38】



中間体110を調製するために記載した手順に従うが、第1ステップにおいて4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを試薬として使用して、(1R) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールを調製した。

DCM (5 mL) 中の化合物、(1R) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール (100 mg、0.25 mmol) に、DAST (0.04 mL、0.32 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~20% EtOAc) により精製して、褐色油状物 (30 mg、30%) を得た。LCMS (ES⁺) 397 (M+H)⁺。

SFC条件下におけるChiralpak AD (50×216 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、CO₂+30% i-PrOH、45 g/Lの濃度の11 mL溶液の注入) 上でのキラル精製による上記中間体のキラル精製により、表題中間体を得た。第1溶出ジアステレオ異性体 (RT 6.00分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物

である中間体 111 (150 mg、33%) を得た。第2 溶出ジアステレオ異性体 (RT 9.77 分) を収集し、画分を蒸発させて、中間体 112 (240 mg、53%) を得た。

単結晶 X 線回折により、両キラル中心の絶対配置を決定することができた。

【0600】

(中間体 113)

4-(5-ブロモピリミジン-2-イル) テトラヒドロピラン-4-オール

5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (20.02 g、70.28 mmol) を無水トルエン (12.5 mL) に溶解した。-78℃で、ヘキサン中 2.7 mol/L の n-ブチルリチウム (28 mL、76 mmol)、続いて無水トルエン (3.5 mL) 中のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (7.39 g、73.81 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を -78℃で 1 時間攪拌した。0℃で、反応混合物を水 (200 mL) の添加によりクエンチし、3×100 mL の EtOAc により抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL)、ブラインの飽和溶液 (2×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 7~25% EtOAc) により精製して、表題化合物を黄色固体 (5.2 g、18%) として得た。LCMS 塩基性 (ES⁺) 241.27 (M+H)⁺。

10

【0601】

(中間体 114)

5-ブロモ-2-(4-フルオロテトラヒドロピラン-4-イル) ピリミジン

アルゴン雰囲気下で、中間体 113 (0.15 g、0.58 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。0℃で、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.093 g、0.58 mmol) を添加し、混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を水の添加によりクエンチし、DCM (3×20 mL) により抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 10~20% EtOAc) により精製して、表題化合物を白色固体 (83 mg、56%) として得た。LCMS 酸性 (ES⁺) 261.00 (M+H)⁺。

20

【0602】

(中間体 115)

2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド

MeCN (150 mL) 中の 2-クロロ-6-ヒドロキシーベンズアルデヒド (20 g、128.2 mmol) に、水 (50 mL) 中の水酸化カリウム (71.7 g、1282 mmol) の水溶液を 0℃で添加し、反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。ジエチル(ブロモジフルオロメチル)ホスホナート (36.4 mL、205.1 mmol) を 0℃で添加した。反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応 (TLC によりモニターした) の完了後、反応混合物を水 (500 mL) に注ぎ入れた。水性層を酢酸エチル (1 L×2) で抽出した。有機層を水 (500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 5% EtOAc) により精製して、表題化合物 (13.9 g、53%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 7.49 (t, J 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.61 (t, 1H)。

30

40

【0603】

(中間体 116)

N-[[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ) フェニル] メチレン]-(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイド

0℃の乾燥 THF (100 mL) 中の中間体 115 (20 g、97.08 mmol) の溶液に、(S)-(-)-n-ブチルスルフィナムイド (12.92 g、106.79 mmol)、K₃PO₄ (61.73 g、291.2 mmol) 及び K₂HPO₄ (50.6 g、291.2 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した

50

。反応（TLCによりモニターした）の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチル（1 L）で洗浄した。有機層を水（500 mL）、ブライン（500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を減圧下で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中10% EtOAc）により精製して、表題化合物（20 g、87%）を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 6.82 - 6.34 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). LCMS (ES+) RT 2.73分, 309.90 (M+H)⁺

【0604】

（中間体117）

エチル（3R）-3-[[（S）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]プロパノアート

10

この手順では、活性化亜鉛及びナトリウムで乾燥させたTHF及びベンゾフェノン錯体を使用した。活性化亜鉛は、以下の手順を用いて調製した：150 gの亜鉛粉末を1 N HCl（500 mL）に入れ、10分間攪拌し、デカントした。亜鉛粉末を水（3×500 mL）でさらに洗浄し、デカントした。粉末をアセトン（3×500 mL）でさらに洗浄し、デカントし、真空下で乾燥させて、105 gの活性化亜鉛を得た。

乾燥THF（150 mL）中の活性化亜鉛末（105 g、1618 mmol）に、CuCl（19.2 g、194 mmol）を添加し、反応混合物を30分間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、プロモ酢酸エチル（THF 100 mL中45 mL、404 mmol）を滴下添加した。反応混合物を50℃で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、中間体116（THF 100 mL中50 g、161 mmol）を添加した。反応混合物を室温に加熱し、3時間攪拌した。反応（TLCによりモニターした）の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチル（700 mL）で洗浄した。有機層を1 N クエン酸（500 mL）、重炭酸ナトリウムの飽和溶液（500 mL）、水（500 mL）及びブライン（500 mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中40% EtOAc）により精製して、表題化合物（59 g、92%）を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J 7.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.34 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.25 (dd, J 15.6, 7.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, J 15.3, 7.5 Hz, 1H), 1.31 - 1.11 (m, 12H).

20

30

【0605】

（中間体118）

エチル（3R）-3-アミノ-3-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]プロパノアート塩酸塩

エーテル：EtOH（75 mL、2：1）混合物中の中間体117（32 g、80.6 mmol）の溶液に、1,4-ジオキサン中4 M HCl（70 mL）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応（TLCによりモニターした）の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（500 mL）で洗浄して、表題化合物を黄色固体（22 g、93%）として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J 6.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.08 (q, J 7.0 Hz, 2H), 3.36 (dd, J 16.5, 7.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J 16.5, 7.8 Hz, 1H), 1.34 (t, J 7.1 Hz, 3H).

40

【0606】

（中間体119）

エチル（3R）-3-（5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロアニリノ）-3-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]プロパノアート

MeCN（50 mL）中の中間体118（5 g、17.06 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（7.06 g、51.18 mmol）及び1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン（4.86 g、20.47 mmol）を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応（TLCによりモニターした）の完了後、反応混合物を酢酸エ

50

チル (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、表題化合物 (6 g、69%) を黄色粘性液体として得た。

LCMS (ES+) RT 3.42分, 510.90/512.90/514.90 (M+H)⁺

【0607】

(中間体 120)

(3R) - 3 - (5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロ-アニリノ) - 3 - [2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロパナール

-78℃のTHF (60 mL) 中の中間体 119 (6 g、11.7 mmol) の溶液に、DIBAL-H (23 mL、23.5 mmol) を滴下添加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液 (200 mL) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を水 (200 mL) で洗浄し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させて、表題化合物 (3 g、57%) を黄色油状物として得、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0608】

(中間体 121)

(4R) - 4 - (5-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロ-アニリノ) - 4 - [2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2-トリメチルシリルオキシブタンニトリル

DCM (50 mL) 中の中間体 120 (3 g、6.42 mmol) の溶液に、ZnI₂ (0.2 g、0.64 mmol)、TEA (0.09 mL、0.64 mmol) 及び TMS-CN (1.6 mL、12.84 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3.25 gの粗物質) を得、これを精製することなく次のステップに使用した。

【0609】

(中間体 122)

(1R) - 7-ブromo-1 - [2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール

EtOH (50 mL) 中の中間体 121 (3 g、5.3 mmol) の溶液に、SnCl₂ (5 g、26.46 mmol) を添加し、反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応 (TLCによりモニターした) の完了後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、1N KOH (100 mL) を用いて pH 8 に塩基性化した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、セライトに通して濾過した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 0~70% EtOAc) により精製して、表題化合物 (1.1 g、収率 47%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 2H), 7.04 - 6.67 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.24 - 5.91 (m, 1H), 5.79 - 5.52 (m, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 1H), 3.19 (m, 2H). LCMS (ES+) RT 2.39分, 447.0/449.0/451.0 (M+H)⁺

【0610】

(中間体 123 及び 124)

(1R, 3R) - 7-ブromo-1 - [2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール及び (1R, 3S) - 7-ブromo-1 - [2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベ

10

20

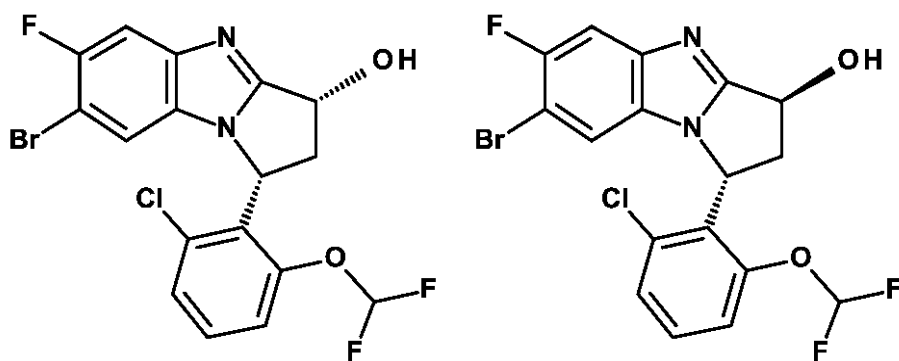
30

40

50

ベンゾイミダゾール-3-オール

【化39】



10

SFC条件下におけるChiralpak AD（カラムサイズ：50×216 mm×mm、流速360 mL/分、300 mg/注入/頻度：8.5分、25℃、CO₂+20% MeOH）上での中間体122（15 g）のキラル精製により、表題化合物を単離した。Chiralpak AD-H（カラムサイズ：250×4.6 mm、5 μm、0.1% DEAを含有する80/20 ヘプタン/酢酸エチルを用いて30℃で流速1 mL/分）上でキラル分析を行った。分析条件下、第1溶出ジアステレオ異性体（5.8及び9.5分）は、（1R, 3S）及び（1R, 3R）-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールの混合物であった。

20

（1S, 3R）及び（1S, 3S）-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールを12.5分及び21.5分で単離した。

（1R, 3S）及び（1R, 3R）-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールの混合物の混合物を、SFC条件下におけるChiracel OD（カラムサイズ：50×266 mm×mm、流速360 mL/分、80 mg/注入/頻度：4分、25℃、CO₂+20% MeOH）上でのキラル分離により分離した。Chiralpak AD-H（カラムサイズ：250×4.6 mm、5 μm、0.1% DEAを含有する70/30 ヘプタン/酢酸エチルを用いて30℃で流速1 mL/分）上でキラル分析を行った。分析条件下、第1溶出ジアステレオ異性体（4.9分）は、トランス異性体である（1R, 3S）-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールであった。合わせた画分を蒸発させて、中間体124（12.7 g、50%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 3 H), 7.23 (d, J 8.0 Hz, 0.4 H), 6.97 (m, 1.2 H), 6.85 (d, J 5.8 Hz, 0.4 H), 6.73 (t, J 72.3 Hz, 0.4 H), 6.41 (m, 1 H), 5.95 (dd, J 74.2, 70.8 Hz, 0.6 H), 5.71 (m, 0.6 H), 5.62 (d, J 7.4 Hz, 0.4 H), 3.22 (m, 2 H)。回転異性体の6/4混合物。LCMS塩基性 (ES⁺) 2.50分, 446.96/448.95/450.95 (M+H)⁺。

30

40

分析条件下、第2溶出ジアステレオ異性体（6.6分）は、シス異性体である（1R, 3R）-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールであった。合わせた画分を蒸発させて、中間体123（6.6 g、26%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J 8.5 Hz, 1 H), 7.31 (m, 1.8 H), 7.20 (m, 0.6 H), 7.08 (d, J 7.9 Hz, 0.6 H), 6.88 (d, J 5.5 Hz, 0.6 H), 6.74 (d, J 5.2 Hz, 0.4 H), 6.61 (t, J 72.5 Hz, 0.4 H), 6.15 (t, J 72.0 Hz, 0.6 H), 6.08 (m, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 3.56 (m, 0.6 H), 3.43 (m, 0.4 H), 2.98 (m, 0.4 H), 2.80 (m, 0.6 H)。回転異性体の6/4混合物。LCMS酸性 (ES⁺) 2.20分, 446.96/448.95/450.91 (M+H)⁺。

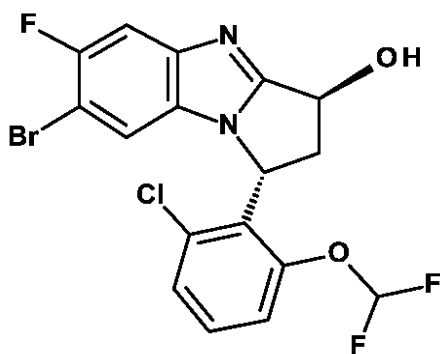
50

分取条件下、溶出の順序を逆転させた。

【0611】

(中間体125)

(1R, 3S)-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール
【化40】



10

表題化合物はまた、以下の手順により調製した：中間体123（3.65g、8.146mmol、1当量）及びトリフェニルホスフィン（2.62g、9.775mmol、1.2当量）を、窒素不活性雰囲気下で8mLの乾燥THFに可溶化した。酢酸（513μL、8.960mmol、1.1当量）を添加し、混合物を0℃に冷却した。8mLの乾燥THF中のDIAD（2.42mL、12.220mmol、1.5当量）の溶液を滴下添加した。反応物をゆっくりと室温に加温し、反応をこの温度で2時間続けた。20mLの酢酸エチルを反応混合物に添加した後、3×10mLのNaHCO₃の飽和溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（SiO₂、DCM中5%MeOH）により精製して、4.8g（収率94%）の転化したアセタート中間体を得、これを次のステップにおいて直接使用した。[(1R, 3S)-7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル]アセタート（4.8g、9.800mmol、1当量）を、48mLのメタノールに可溶化した。炭酸カリウム（1.4g、9.800mmol、1当量）を添加し、反応を室温で1時間続けた。反応物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（50mL）及び水（20mL）に溶かした。有機層を水（2×20mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、4.7gの粗製の表題化合物を僅かにベージュ色の固体として得た。

20

30

【0612】

(中間体126)

エチル(3R)-3-(5-ブromo-2-ニトロアニリノ)-3-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロパノアート

40

中間体126は、中間体119の調製について記載した手順と同じ手順を用いて、中間体118（9.3g、28.3mmol）及び4-ブromo-2-フルオロニトロベンゼン（7.4g、34mmol）から調製した。反応物を80℃終夜攪拌し、クロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中10%EtOAc）により精製した。中間体126を黄色油状物（12.5g、90%）として得た。

LCMS (ES⁺) 493.0/495.0 (M+H)⁺

【0613】

(中間体127)

(3R)-3-(5-ブromo-2-ニトロアニリノ)-3-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロパナール

50

中間体 127 は、中間体 120 の調製について記載した手順と同じ手順を用いて、中間体 126 (12.5 g、25.4 mmol) から調製した。後処理後、粗製の中間体 127 をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 15% EtOAc) により精製して、中間体 127 (9 g、80%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J 3.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 6.81 - 6.66 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 3.12 (dd, J 17.9, 5.2 Hz, 1H).

【0614】

(中間体 128)

(4R)-4-(5-ブロモ-2-ニトロ-アニリノ)-4-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-トリメチルシリルオキシーブタンニトリル

10

中間体 128 は、中間体 121 の調製について記載した手順と同じ手順を用いて、中間体 127 (9 g、20 mmol) から調製した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応 (TLC によりモニターした) の完了後、水 (200 mL) を添加し、DCM (500 mL) で抽出した。有機層の蒸発後、黄色油状物 (9 g) として得た粗生成物を、精製することなく次のステップに直接使用した。

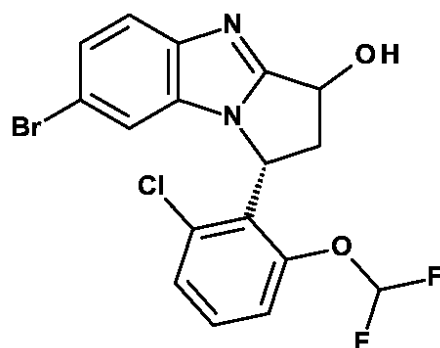
【0615】

(中間体 129)

(1R)-7-ブロモ-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

20

【化 41】



30

中間体 129 は、中間体 122 の調製について記載した手順と同じ手順を用いて、中間体 128 (9 g、16.4 mmol) から調製した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 60% EtOAc) により精製し、次いでヘキサン：酢酸エチルとすり混ぜて、表題化合物 (3 g、収率 43%) を黄色固体として得た。LCMS (ES⁺) 429.0/431.0 (M+H)⁺

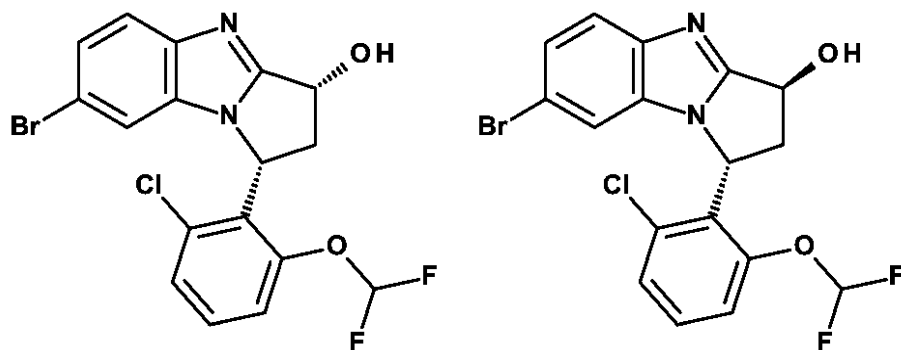
【0616】

(中間体 130 及び 131)

(1R, 3R)-7-ブロモ-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール及び (1R, 3S)-7-ブロモ-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

40

【化 4 2】



10

連続する2回のキラル分離による中間体129 (12.5 g) のキラル精製により、表題化合物を単離した。

第1のキラル分離：

Chiracel OD (カラムサイズ：50×266 mm×mm、流速360 mL/分、20 mg/注入/頻度：4分、25℃、CO₂+20% MeOH) 上でのSFC条件下。Chiralcel OD-H (カラムサイズ：250×4.6 mm、0.1% DEAを含有する100%メタノールを用いて30℃で流速1 mL/分) 上でキラル分析を行った。分析条件下、第1溶出ジアステレオ異性体 (3.9分) は、(1S, 3R) 又は (1S, 3S) 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールのいずれかであった。第2溶出ジアステレオ異性体 (4.7分) は、(1R, 3S) と、(1S, 3R) 又は (1S, 3S) 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールとの混合物であり、第3溶出ジアステレオ異性体 (5.4分) は、(1R, 3R) 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールであった。第3溶出ジアステレオマーの合わせた画分を蒸発させて、中間体130 (3.63 g、29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (m, 2.3 H), 7.45 (m, 0.8 H), 7.35 (d, J 8.0 Hz, 0.6 H), 7.26 (m, 1 H), 7.17 (m, 0.3 H), 6.83 (t, J 72.5 Hz, 1 H), 6.69 (bs, 1 H), 6.15 (m, 1 H), 6.07 (m, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H) 回転異性体の7/3混合物。LCMS酸性 (ES⁺) RT 4.31分, 429.10/431.08/433.05 (M+H)⁺。

20

30

第2のキラル分離：

Wheiko 01 (R, R) (カラムサイズ：50×227 mm×mm、流速360 mL/分、690 mg/注入/頻度：5.5分、25℃、CO₂+20% EtOH) 上でのSFC条件下。Chiralcel OD-H (カラムサイズ：250×4.6 mm、0.1% DEAを含有する50/50 ヘプタン/イソプロピルアルコールを用いて30℃で流速1 mL/分) 上でキラル分析を行った。

40

分析条件下、第1溶出ジアステレオマー (4.1分) は、(1S, 3R) 又は (1S, 3S) 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールのいずれかであった。

分析条件下、第2溶出ジアステレオマー (5.9分) は、トランス異性体である (1R, 3S) 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールであった。合わせた画分を蒸発させて、中間体131 (4.46 g、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (m, 3.4 H), 7.31 (m, 1.4 H), 7.12 (d, J 7.8 Hz, 0.6 H), 7.03 (t, J 73.0 Hz, 0.6 H), 6.89 (s, 0.6 H), 6.81 (s, 0.4 H), 6.32 (dd, J 8.4, 5.9

50

Hz, 1 H), 6.10 (d, J 6.6 Hz, 1 H), 5.32 (m, 0.6 H), 5.26 (t, J 6.9 Hz, 0.4 H), 3.13 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H). 回転異性体の6/4混合物. LCMS酸性 (ES⁺) RT 4.40分, 429.05/431.08/433.05 (M+H)⁺.

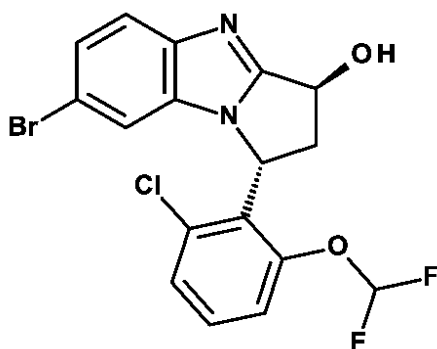
分取条件下、溶出の順序を逆転させた。

【0617】

(中間体132)

(1R, 3S) - 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化43】



10

中間体130 (3.63 g, 8.450 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.66 g, 10.14 mmol) 及び酢酸 (0.5 mL, 9.295 mmol)、THF (34 mL)、5 mL の乾燥 THF 中の DIAD (2.62 mL, 12.67 mmol) から出発して、中間体125の調製について記載した手順と同じ手順から表題化合物を調製して、3.6 g (91%) の転化したアセタート中間体を得、これを次のステップにおいて直接使用した。以下の条件を用いた。

[(1R, 3S) - 7-ブromo-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル]アセタート (4.0 g, 8.480 mmol) を、40 mL のメタノールに可溶化した。炭酸カリウム (1.1 g, 8.48 mmol, 1当量) を添加し、反応を室温で1時間続けた。メタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (50 mL) 及び水 (20 mL) に溶かした。有機層を水 (2×20 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、4.9 g の粗製の表題化合物を褐色油状物として得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ES⁺) RT 2.46分, 428.94 / 430.96/433.16 (M+H)⁺.

【0618】

(中間体133)

3-(5-ブromoピリミジン-2-イル)オキセタン-3-オール

5-ブromo-2-ヨードピリミジン (20.02 g, 70.28 mmol) を無水トルエン (260 mL) に溶解した。-78℃で、ヘキサン中1.6 mol/L の n-ブチルリチウム (44 mL, 70.0 mmol) を一滴ずつ添加し、続いて無水乾燥トルエン (40 mL) 中のオキセタン-3-オン (4.5 mL, 73.3 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。0℃で、反応混合物を蒸留水 (500 mL) 上への添加によりクエンチし、4×200 mL の酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層をアスコルビン酸の2.5 M 溶液、NaCl の飽和溶液 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをセライト上で濾過した。セライトをDCM、熱ジイソプロピルエーテルで洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。得られた粗残渣をイソプロピルエーテル及びトルエンの混合物中で結晶化させて、表題化合物を黄色固体 (1.8 g, 11%) として得た。LCMS (ES⁺) 231.03 (M+H)⁺.

【0619】

20

30

40

50

(中間体 134)

[3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキセタン-3-イル]オキシトリメチルシラン

中間体 133 (2.7 g、12.85 mmol) 及びイミダゾール (0.95 g、13.9 mmol) を、DCM (9 mL/mmole) 中で混合した。クロロトリメチルシラン (1.52 mL、16.71、1.3 当量) を添加し、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。クロロトリメチルシラン (1 mL) を添加し、攪拌を 3 時間続けた。次いで、イミダゾール (0.450 g) を添加し、反応混合物をさらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残渣を DCM (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を蒸留水 (2 × 100 mL)、NaCl の飽和溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物 (3.7 g、96%) として得た。LCMS (ES⁺) 303.17 (M+H)⁺.

【0620】

(中間体 135)

5-ブロモ-2-(3-フルオロオキセタン-3-イル)ピリミジン

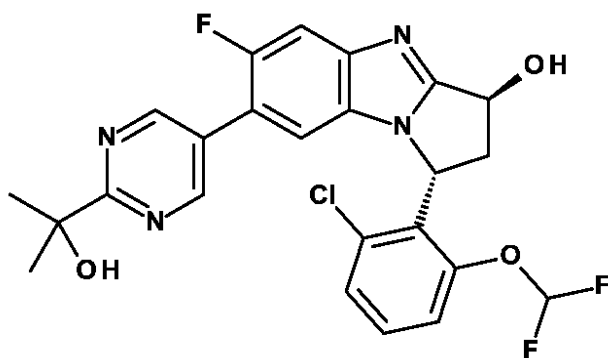
中間体 134 (3.53 g、12.1 mmol) を DCM (4.2 mL) に溶解した。-78℃で、DAST (1.81 mL、14.2 mmol) を滴下添加した。反応混合物を -78℃で 0.5 時間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。DAST (0.5 mL、14.2 mmol) を添加し、混合物をさらに 3 時間攪拌した。次いで、DAST (1.0 mL、7.82 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間再度攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、デカンテーション後、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0~20% DCM) により精製して、表題化合物 (0.801 g、29%) を得た。LCMS (ES⁺) 233.0 (M+H)⁺.

【0621】

(中間体 136)

(1R, 3S)-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 44】



中間体 136 は、中間体 124 (4.61 g、10.30 mmol) 及び 2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール (3.00 g、11.330 mmol) から、方法 C により調製した (3.6 g、69%)。LCMS (ES⁺) RT 1.91 分 505.15 / 507.15 (M+H)⁺.

【0622】

(中間体 137 方法 I)

(1R)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

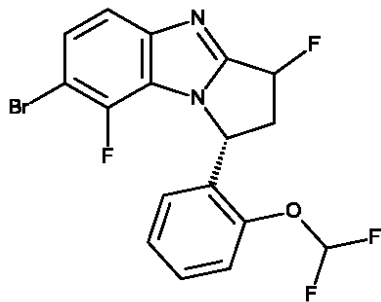
10

20

30

40

【化 4 5】



10

中間体 110 (1.0 g、2.420 mmol) を DCM (30 mL) に溶解した。0℃で、DAST (0.384 mL、2.904 mmol、1.2 当量) を滴下添加した。反応混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、混合物を DCM (2×100 mL) により抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.94 g、83%) を得た。LCMS 酸性 (ES⁺) 415.0/417.0 (M+H)⁺.

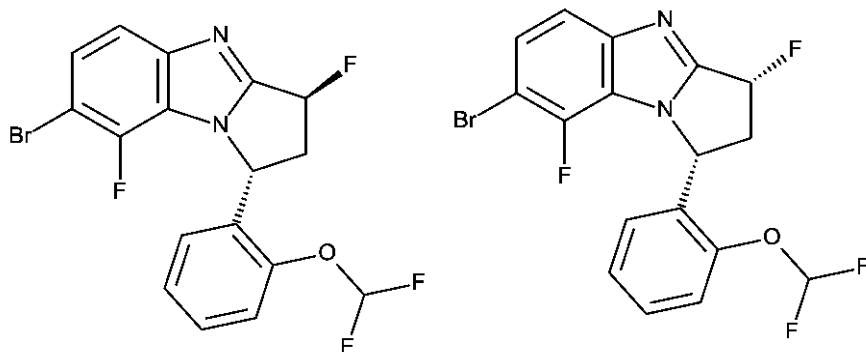
【0623】

(中間体 138 及び 139)

(1R, 3S 又は R) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3, 8-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール 及び (1R, 3R 又は S) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3, 8-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

20

【化 4 6】



30

中間体 137 をキラルクロマトグラフィーにより精製し、Chiralpak IA (50×266 mm×mm、流速 360 mL/分、25℃、CO₂/2-PrOH 80/20、66 g/L の濃度の 9 mL 溶液の注入) 上での SFC 条件下、表題化合物を単離した。

40

第 1 溶出エナンチオマー (RT 6 分) を収集し、画分を蒸発させて、(エナンチオマー 1) (中間体 138) を得た。

第 2 溶出エナンチオマー (RT 12.19 分) を収集し、画分を蒸発させて、(エナンチオマー 2) (中間体 139) を得た。LCMS (ES⁺) 417.19 (M+H)⁺.

【0624】

(中間体 140)

9-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 1] ノナン

3, 7-ジオキサー-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (0.39 g、3.0 mmol) 及び 5-ブromo-2-クロロピリミジン (0.61 g、3.0 mmol) を、エタ

50

ノール (5 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.47 mL、3.3 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAc に溶かし、残っている出発物質を濾別した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、表題化合物 (297 mg、35 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (d, J 11.2 Hz, 4H), 3.93 (d, J 11.8 Hz, 4H). LCMS (ES⁺) 286 MH⁺.

【0625】

(中間体 141)

N-[(4-ブロモフェニル)(メチル)オキソ-λ6-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

無水 DCM (150 mL) 中の 1-ブロモ-4-メタンスルフィニルベンゼン (5 g、22.8 mmol)、MgO (3.68 g、91.3 mmol)、テトラキス(アセタト-κO)ジロジウム (Rh-Rh) (0.25 g、0.57 mmol) 及び 2,2,2-トリフルオロアセトアミド (5.16 g、45.6 mmol) の懸濁液に、ビス(アセチルオキシ)(フェニル)-λ³-ヨードン (11.03 g、34.2 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト越しに濾過し、濾過ケーキを DCM (30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、表題化合物を薄黄色油状物 (5.7 g、97 %) として得た。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.92 - 7.75 (m, 4H), 3.45 (s, 3H). LCMS (ES⁺) RT 1.27 分, 330.0 / 332.0 (M+H)⁺.

【0626】

(中間体 142)

(4-ブロモフェニル)-イミノ-メチル-オキソ-λ6-スルファン

MeOH (100 mL) 中の中間体 141 (5.7 g、17.1 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (11.6 g、83.7 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで水 (50 mL) で希釈した。生成物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機画分を脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物 (4.00 g、96 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.65 (s, 1H). LCMS (ES⁺) RT 0.81 分, 234.0 / 236.0 (M+H)⁺.

【0627】

(中間体 143)

イミノ-メチル-オキソ-[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)フェニル]-λ-6-スルファン

無水 1,4-ジオキササン (80 mL) 中の中間体 142 (4 g、15.4 mmol) の溶液を、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (4.69 g、18.5 mmol) 及び酢酸カリウム (4.53 g、46.1 mmol) で処理した。混合物を窒素気流下で 10 分間十分に脱気した後、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄;ジクロロメタン;ジクロロパラジウム (0.63 g、0.77 mmol) を添加した。反応物を 80 °C で 75 分間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、EtOAc (200 mL) に再溶解し、水 (100 mL) で洗浄した。水性相を EtOAc (50 mL) で再抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をヘプタンとすり混ぜて、表題化合物を褐色固体 (3.05 g、60 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 - 7.98 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

【0628】

(中間体 144)

5-ブロモ-2-メタンスルフィニルピリジン

NaIO₄ (9.56 g、44.69 mmol) を、水 (10 mL) 中のスラリーとし

10

20

30

40

50

て、酢酸（40 mL）中の5-ブロモ-2-（メチルスルファニル）ピリジン（2.4 g、11.76 mmol）の攪拌溶液に室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。この後、無色の沈殿物が形成されていた。混合物を水（50 mL）で処理し、そこで沈殿物が溶解した。水性酸性混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加により塩基性化し、生成物をEtOAc（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液（50 mL）で洗浄し、脱水し（Na₂SO₄）、真空中で減量して、粗生成物を琥珀色ガラス状物（2.52 g）として得、これは静置すると固化した。クロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン中0～100% EtOAc）により精製して、表題化合物を淡黄色油状物（2.04 g、79%）として得た。δH（500 MHz, CDCl₃）8.68 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J 8.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)

10

【0629】

（中間体145～147）

以下の中間体は、列挙した中間体から又は市販の出発物質から、記載した方法に類似する方法を用いて調製した。

【表1】

番号	名称	使用する中間体	方法
145	<u>N-[(5-ブロモピリジン-2-イル)(メチル)オキソ-λ⁶-スルファニリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド</u>	144	中間体141
δH (500 MHz, CDCl ₃) 8.79 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.22- 8.19 (m, 1H), 8.18 (dd, J 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).			
146	<u>(5-ブロモピリジン-2-イル)(イミノ)メチル-λ⁶-スルファノン</u>	145	中間体142
δH (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.88 (d, J 2.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J 8.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).			
147	<u>イミノ(メチル)[5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-λ⁶-スルファノン</u>	146	中間体143
δH (250 MHz, CDCl ₃) 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, J 6.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J 5.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).			

20

30

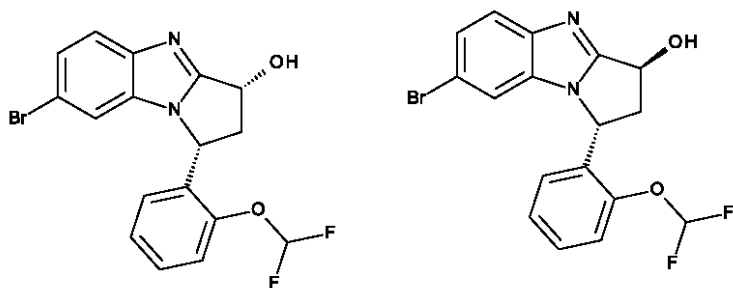
40

【0630】

（中間体148及び149）

(1R, 3R)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール及び(1R, 3S)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 4 7】



10

中間体 110 について記載した手順に従うが、第 1 ステップにおいて 4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを試薬として使用して、(1R)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールを調製した。

SFC 条件下における Lux-Cell-4 (50×291 mm×mm、流速 360 mL/分、25℃、CO₂/EtOH 75/25、33 g/L の濃度の 9.1 mL 溶液の注入) 上での (1R)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オールの精製により、表題化合物を単離した。

第 1 溶出エナンチオマー (RT 3 分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体 1) (中間体 148) を得た。

20

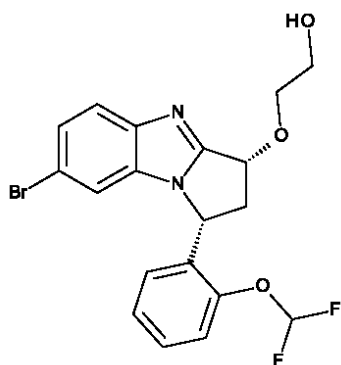
第 2 溶出エナンチオマー (RT 5 分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体 1) (中間体 149) を得た。

【0631】

(中間体 150)

2-[(1R,3R)-7-ブロモ-1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール

【化 4 8】



30

40

NaH (53 mg、1.33 mmol、鉱油中 60%) を、DMF (1 mL) 中の中間体 148 (500 mg、1.27 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (279 mg、1.27 mmol) を添加し、反応混合物を 3 時間攪拌し、EtOAc (4 mL) と水 (4 mL) との間で分配した。相を分離し、有機相を水 (3×2 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を MeCN (50 mL) に溶解し、2 N

HCl (10 mL) を添加し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。蒸発させ、凍結乾燥し、分取 HPLC クロマトグラフィー (Prep-C18 シリカゲル、MeCN/水: 30/70 から 70/30 の勾配) により精製して、表題化合物 (420 mg、75.6%) を得た; LCMS (ES⁺) RT 1.71 分, 438.99 (M+H)⁺.

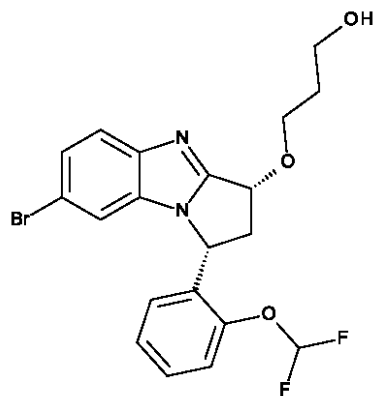
50

【0632】

(中間体151)

3-[(1R, 3R)-7-ブromo-1-(2-ジフルオロメトキシーフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-3-イルオキシ]-プロパン-1-オール

【化49】



10

表題化合物は、中間体150の合成について記載した方法に類似する方法により、中間体148(600mg、1.52mmol)及び2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2-H-ピラン(339mg、1.52mmol)から調製した(420mg、61%)。LCMS (ES⁺) RT 1.73分, 453.02 (M+H)⁺.

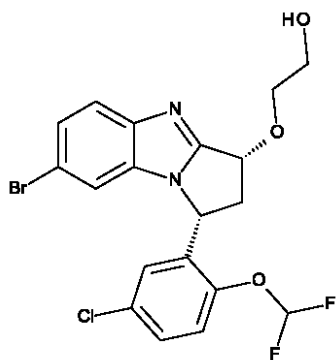
20

【0633】

(中間体152)

2-[[(1R, 3R)-7-ブromo-1-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル]オキシ]エタノール

【化50】



30

表題化合物は、中間体150の合成について記載した通りにして、中間体161(350mg、0.81mmol)から調製した(300mg、77.7%)。LCMS (ES⁺) RT 1.77分, 473.04 (M+H)⁺.

40

【0634】

(中間体153)

1-{2-[(1R, 3R)-7-ブromo-1-(2-ジフルオロメトキシーフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-3-イルオキシ]-エチル}-ピロリジン-2-オン

BrC1=CC=C2C(=C1)N(C2)C3CC[C@H]3C(F)(F)OC4=CC=CC=C4C5CC[C@H](C5)OCC6CCCN6C7=CC=CC=C7

10

(中間体 154)

20

30

(中間体 155)

40

(中間体 156)

(中間体 157)

50

50

(中間体 158)

(3R) - 3 - (5-ブロモ-2-ニトロ-アニリノ) - 3 - [5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] プロパナール

−78℃の無水THF(50mL)中の中間体157(10g、20.3mmol)の溶液に、DIBAL-H(40.5mmol、トルエン中1M)を滴下添加し、混合物を−78℃で攪拌した。−78℃で3時間後、さらなるDIBAL-H(40.5mmol、トルエン中1M)を添加した。−78℃でさらに1時間攪拌した後、反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液でクエンチし、室温まで加温した。塩化アンモニウムの水溶液でさらに希釈した後、DCMを添加した。NaClを水性相に添加した後、有機相を分離し、NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、表題生成物(9.9g、定量的)を得、これを精製することなく次のステップに使用した。

10

【0640】

(中間体159)

(4R) - 4 - ((5-ブロモ-2-ニトロフェニル) アミノ) - 4 - (5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - ((トリメチルシリル) オキシ) ブタンニトリル

DCM(50mL)中の中間体158(9.99g、22.22mmol)の溶液に、ZnI₂(723mg、2.22mmol)、TEA(0.313mL、2.22mmol)及びTMSCN(6.08mL、44.44mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水で希釈し、有機相を分離した。有機層をNaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、表題生成物(11g、90%)を得た。

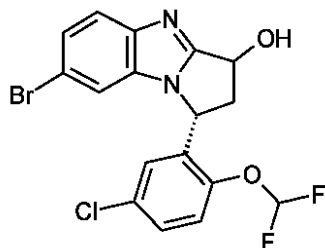
20

【0641】

(中間体160)

(R) - 7-ブロモ-1 - (5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-3-オール

【化52】



30

EtOH(80mL)中の中間体159(11g、20.04mmol)の溶液に、SnCl₂(19.39g、100.21mmol)を添加し、反応混合物を80℃で3時間加熱した。反応混合物を水(80mL)でクエンチし、2M KOHを用いてpH8に塩基性化した。混合物をEtOAcで希釈した。濾過した後、有機相を分離し、NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中30%EtOAc)により精製して、表題化合物(3ステップにわたって4.5g、収率52%)を得た。

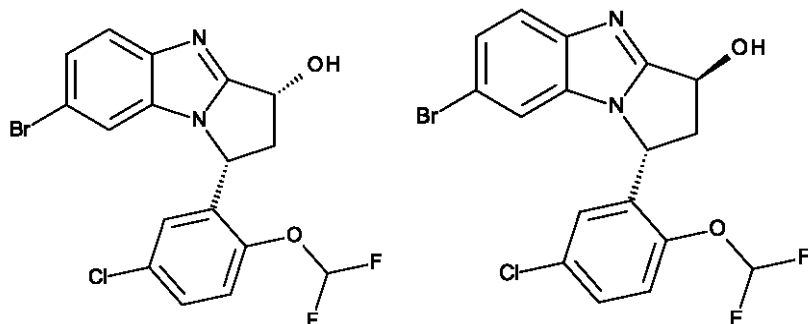
40

【0642】

(中間体161及び162)

(1R, 3R) - 7-ブロモ-1 - [5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール及び(1R, 3S) - 7-ブロモ-1 - [5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 5 3】



10

中間体 160 をキラルクロマトグラフィー (Chiralpak AD、400×100 mm、20 μM、ヘプタン/エタノール=3/1、流速=300 ml/分) により分離した。第 1 溶出ジアステレオ異性体 1 (9 分) : 中間体 161 (1.75 g、20%)。LCMS (ES⁺) RT 1.75 分、429 (M+H)⁺。

第 2 溶出ジアステレオ異性体 (16.3 分) : 中間体 162 (1.98 g、23%)。LCMS (ES⁺) RT 1.74 分、428.96 (M+H)⁺。

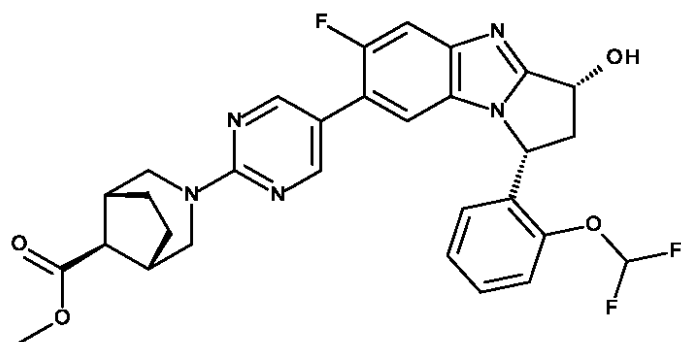
【0643】

(中間体 163)

メチル (1R, 5S) - 3 - [5 - [(1R, 3R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシラート

20

【化 5 4】



30

表題化合物は、例 160 (500 mg、1.21 mmol) 及び中間体 40 (493 mg、1.69 mmol) から、方法 C により調製した (501 mg、71%)。LCMS (ES⁺) RT 1.49 分、580.0 (M+H)⁺

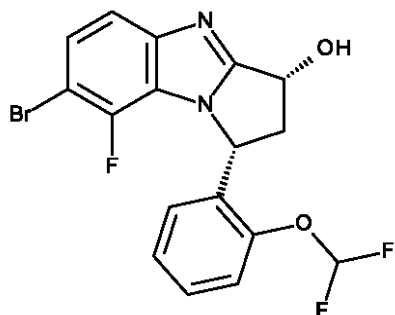
【0644】

(中間体 164)

(1R, 3R 又は S) - 7 - ブロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

40

【化 5 5】



10

中間体 107 (40.5 g、1.0 当量) 及び鉄粉 (3 当量) を AcOH (70 mL) に溶解し、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。室温で、水を添加し、混合物を DCM で抽出し、合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、Lux-Cell-4 (50 × 261 mm × mm、流速 360 mL/分、25 °C、CO₂ + 20% MeOH、30 g/L の濃度の 3.66 mL 溶液の注入) 上での SFC 条件を用いるキラルクロマトグラフィーにより精製した。第 1 溶出ジアステレオマー (RT 5.15 分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物である 1R、3R 又は S ジアステレオ異性体 (550 mg、64.4 %) を得た。

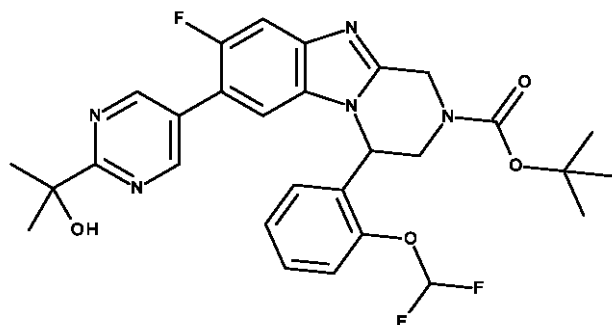
【0645】

20

(中間体 165 方法 K)

tert-ブチル 4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート

【化 5 6】



30

マイクロ波容器 (20 mL) 内で、例 12 (300 mg、586 µmol) を 1,4-ジオキサン (8 mL) に溶解し、溶液をアルゴンでパージした。次いで、炭酸ナトリウム (124 mg、1.17 mmol)、2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール (186 mg、703 µmol) 及び水 (2 mL) を添加した。この混合物をアルゴンで再度パージした後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)錯体 (54 mg、59 µmol) 及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (5 mg、18 µmol) を添加した。マイクロ波オープン内 100 °C で 15 分間加熱し、室温に冷却した後、ブライン及び EtOAc を添加し、相分離後、水性相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (M2d) により精製して、表題化合物 (211 mg、63 %) を得た。LCMS [M 1b] (ES⁺) RT 1.82 分、570.3 (M+H)⁺。

40

【0646】

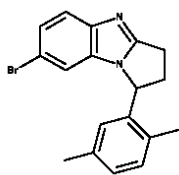
(例 1)

7-ブロモ-1-(2,5-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1

50

, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化57】



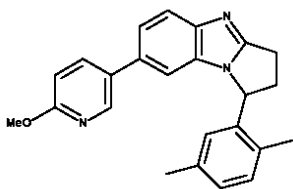
表題化合物は、鉄粉（0.06 g、1.15 mmol）とともに AcOH（1 mL）中の中間体 4（0.09 g、0.23 mmol）の溶液から、方法 B により調製した（0.09 g、38%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.63 (m, 1 H), 7.35 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 6.48 (m, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 3.21 (m, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 2.39 (m, 3 H), 2.22 (m, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 1.65 分, 341.0 / 343.0 (M+H)⁺.

【0647】

(例 2 (方法 C))

1-(2, 5-ジメチルフェニル)-7-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化58】



1, 4-ジオキサン/水（6 mL、10:1）中の例 1（0.08 g、0.23 mmol）及び 6-メトキシピリジン 3-イルボロン酸（0.04 g、0.26 mmol）の溶液に、K₂CO₃（0.10 g、0.70 mmol）を添加した。反応混合物を 10 分間脱気し、次いで Pd(PPh₃)₄（0.003 g、0.01 mmol）を添加した。反応混合物を 100 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を EtOAc（10 mL）で希釈し、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、有機層を分離し、脱水し（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物（0.01 g、15%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.26 (d, J 2.3 Hz, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.43 (dd, J 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 3.97 (m, 3 H), 3.26 (m, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 2.43 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 1.62 分, 370.0 (M+H)⁺.

【0648】

(例 3 ~ 13)

以下の例は、指定した前駆体から方法 B により調製した。

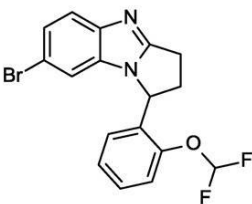
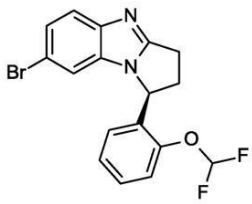
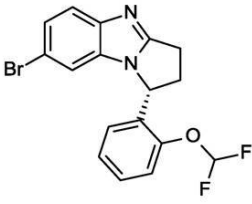
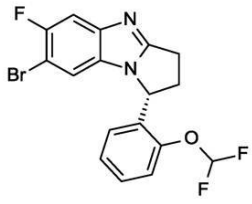
10

20

30

40

【表 2 - 1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
3	中間体 10	7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.58 分, 379.0 / 381.0 (M+H) ⁺ .
4	中間体 13	エナンチオマー1:(1S 又は R)-7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.58 分, 379.0 / 381.0 (M+H) ⁺ .
5	中間体 14	エナンチオマー2:(1R 又は S)-7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.58 分, 379.0 / 381.0 (M+H) ⁺ .
6	中間体 35	エナンチオマー2:(1R 又は S)-7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 4.8 分, 397.0/399.0 (M+H) ⁺ .

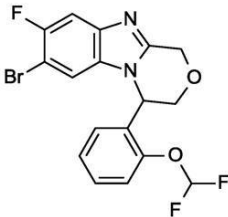
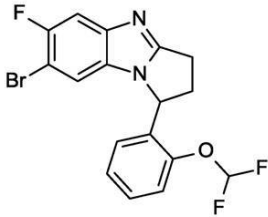
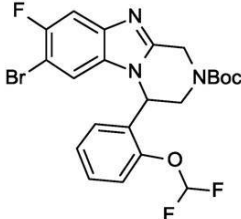
10

20

30

40

【表 2 - 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
9	中間体 84	8-ブロモ-1-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 5.1 分, 355.1/357.1 (M+H) ⁺ .
10	中間体 89	6-ブロモ-4-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -2-オキサ-4 <i>a</i> ,9-ジアザ-フルオレン 	LCMS (ES ⁺) RT 4.8 分, 413.0/415.0 (M+H) ⁺
11	中間体 36	7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.53 分, 397.0/399.0 (M+H) ⁺ .
12	中間体 92	<i>tert</i> -ブチル 7-ブロモ-4-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2(1 <i>H</i>)-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 2.85 分, 512.0/514.0 (M+H) ⁺ .

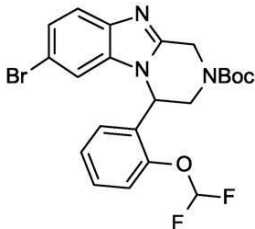
10

20

30

40

【表 2 - 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
13	中間体 93	<i>tert</i>-ブチル 7-ブロモ-4-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-<i>a</i>]ピラジン-2(1<i>H</i>)-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 2.73 分, 494.0/496.0 (M+H) ⁺ .

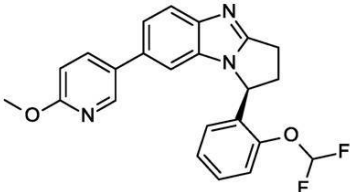
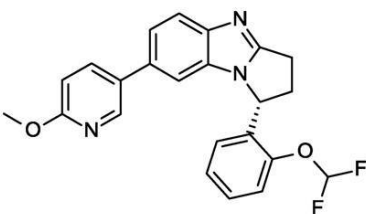
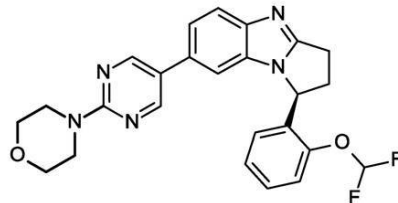
10

【0649】

(例 14 ~ 102)

以下の例は、市販の又は上記中間体に記載した通りに調製した適切なボロン酸エステル又はボロン酸を使用して、指定した前駆体から、方法Cを用いて調製した。

【表 3 - 1】

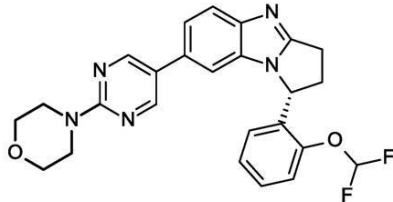
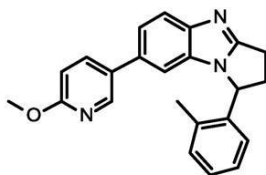
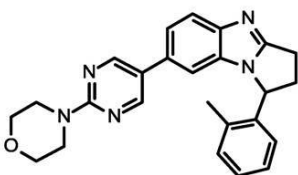
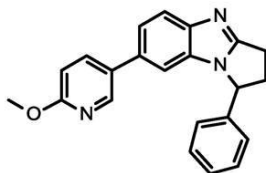
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
14	例 4	エナンチオマー1: (1 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.55 分, 408.0 (M+H) ⁺ .
			
15	例 5	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.55 分, 408.0 (M+H) ⁺ .
			
16	例 4	エナンチオマー1: 4-[5-[(1 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン	LCMS (ES ⁺) RT 1.5 分, 464.0 (M+H) ⁺ .
			

10

20

30

【表 3 - 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
17	例 5	エナンチオマー2: (4-[5-[(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン 	LCMS (ES ⁺) RT 1.5 分, 464.0 (M+H) ⁺ .
18	中間体 80	7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.58 分, 356.0 (M+H) ⁺ .
19	中間体 80	1-(2-メチルフェニル)-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.52 分, 412.0 (M+H) ⁺ .
20	中間体 23	7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.53 分, 342.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

40

【表 3 - 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
21	中間体 23	7-[2-(モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-イル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.47 分, 398.0 (M+H) ⁺ .
22	中間体 31	1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.39 分, 474.0 (M+H) ⁺ .
23	中間体 34	1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.36 分, 456.0 (M+H) ⁺ .
24	例 6	エナンチオマー2:tert-ブチル 4-[5-[(1R 又は S)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート	LCMS (ES ⁺) RT 4.66 分, 580.44 (M+H) ⁺ .

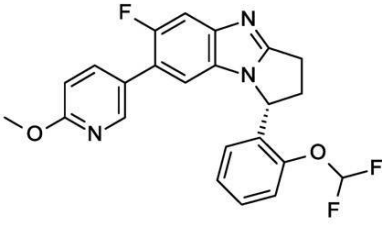
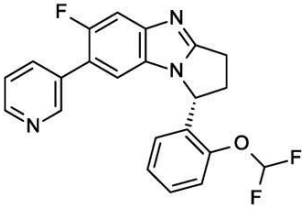
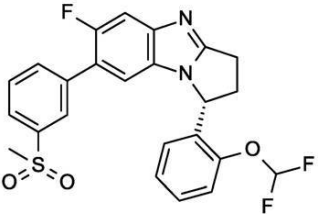
10

20

30

40

【表 3 - 4】

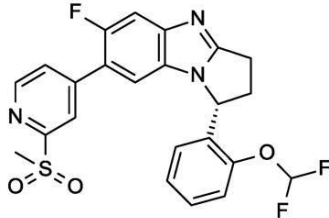
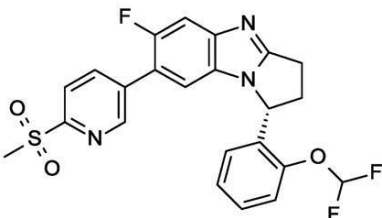
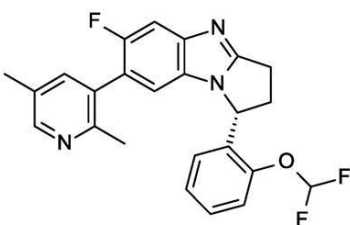
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
25	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.54 分, 426.0 (M+H) ⁺ .
26	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.40 分, 396.0 (M+H) ⁺ .
27	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(3-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分, 473.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【表 3 - 5】

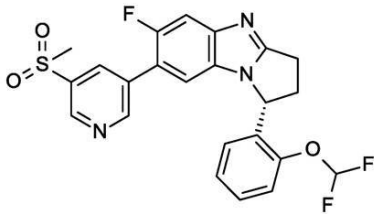
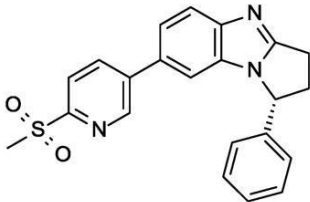
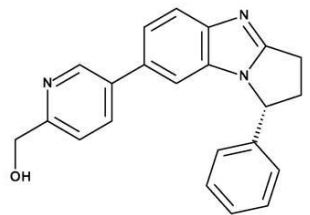
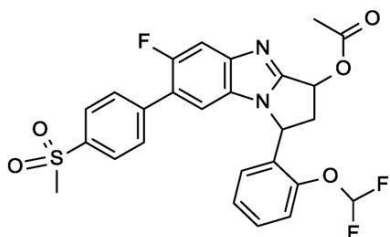
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
28	例 6	エナンチオマー2: (1R 又は S)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(2-メチルスルホニル-4-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.41 分, 474.0 (M+H)⁺.
29	例 6	エナンチオマー2: (1R 又は S)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.41 分, 474.0 (M+H)⁺.
30	例 6	エナンチオマー2: (1R 又は S)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(2,5-ジメチル-3-ピリジル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.48 分, 424.0 (M+H)⁺.

10

20

30

【表 3 - 6】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
31	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(5-メチルスルホニル-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.41 分, 474.0 (M+H) ⁺ .
			
32	中間体 44	エナンチオマー1: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.34 分, 390.0 (M+H) ⁺ .
			
33	中間体 44	エナンチオマー1: [5-[(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]メタノール	LCMS (ES ⁺) RT 1.32 分, 342.0 (M+H) ⁺ .
			
34	例 116	[1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-イル]アセタート	LCMS (ES ⁺) RT 4.4 分, 531.2 (M+H) ⁺ .
			

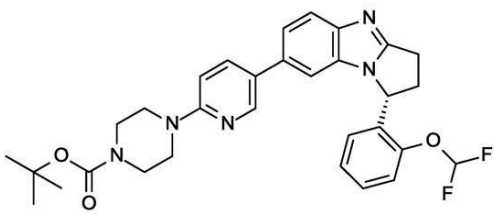
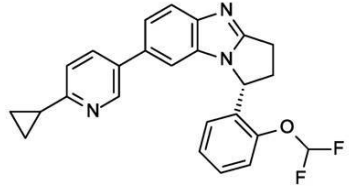
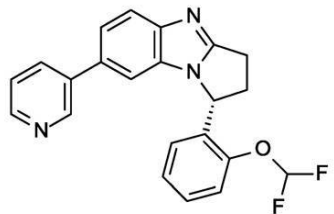
10

20

30

40

【表 3 - 7】

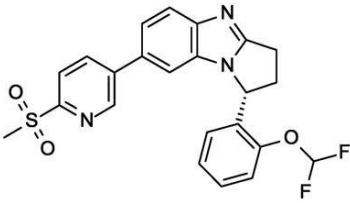
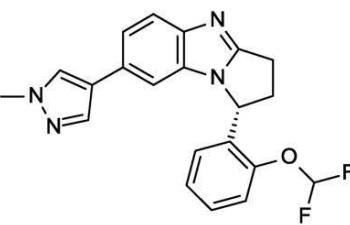
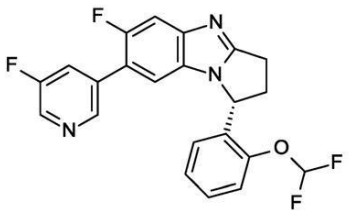
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
35	例 5	エナンチオマー2: <i>tert</i> -ブチル 4-[5-[(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 4.08 分, 562.51 (M+H) ⁺ .
36	例 5	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 2.29 分, 418.0 (M+H) ⁺ .
37	例 5	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.39 分, 378.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【表 3 - 8】

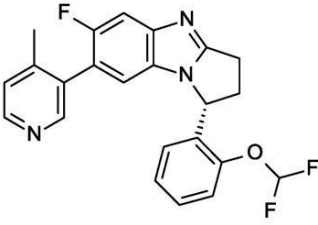
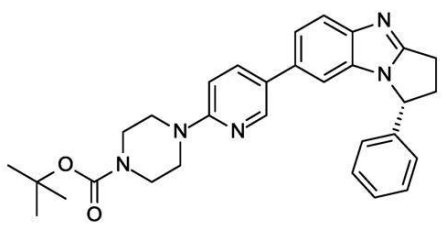
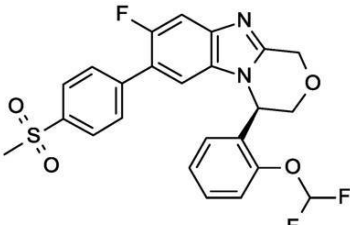
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
38	例 5	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.38 分, 456.0 (M+H) ⁺ .
39	例 5	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.35 分, 381.0 (M+H) ⁺ .
40	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.48 分, 414.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【表 3 - 9】

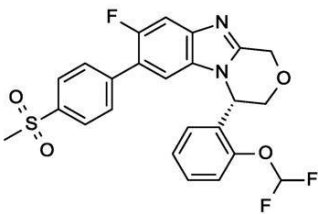
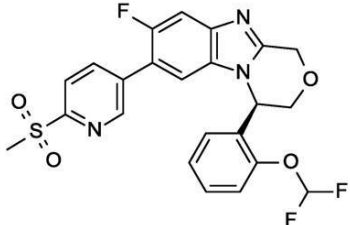
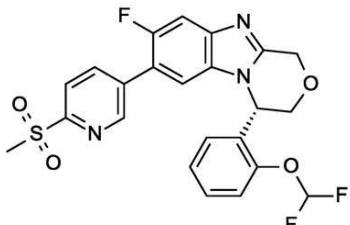
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
41	例 6	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(4-メチル-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.50 分, 410.0 (M+H)⁺.
42	中間体 44	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル 4-[5-[(1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 4.66 分, 496.0 (M+H)⁺.
43	例 133	エナンチオマー2: (4<i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.39 分, 489.0 (M+H)⁺.

10

20

30

【表 3 - 1 0】

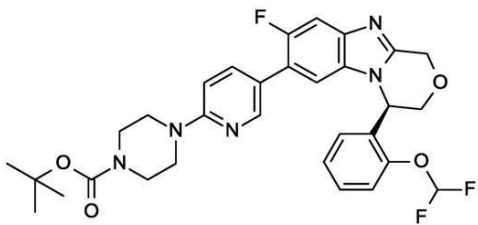
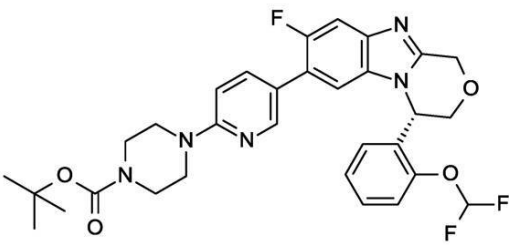
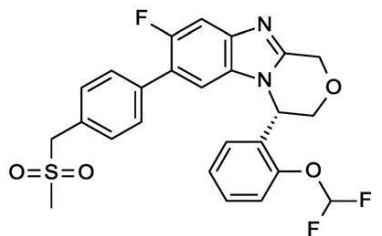
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
44	例 132	エナンチオマー1: (4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.39 分, 489.0 (M+H)⁺.
45	例 133	エナンチオマー2: (4<i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.37 分, 490.0 (M+H)⁺.
46	例 132	エナンチオマー1: (4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.37 分, 490.0 (M+H)⁺.

10

20

30

【表 3 - 1 1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
47	例 133	エナンチオマー2: <i>tert</i>-ブチル 4-[5-[(4<i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.50 分, 596.0 (M+H) ⁺ .
48	例 132	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル 4-[5-[(4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.50 分, 596.0 (M+H) ⁺ .
49	例 132	エナンチオマー1: (4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[4-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-[1,4]オキサジノ[4,3-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.34 分, 503.0 (M+H) ⁺ .

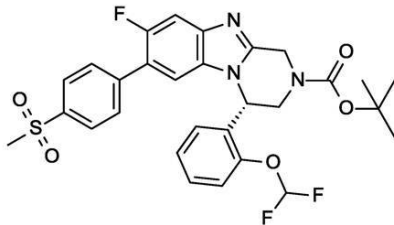
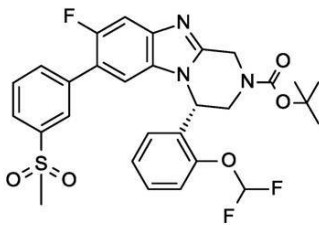
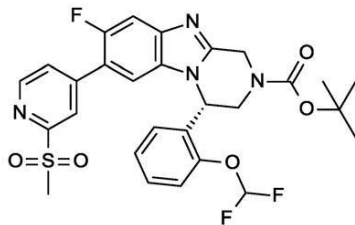
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
50	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.53 分, 588.0 (M+H)⁺.
51	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(3-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.53 分, 588.0 (M+H)⁺.
52	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(2-メチルスルホニル-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.50 分, 589.0 (M+H)⁺.

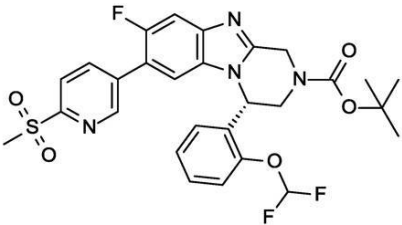
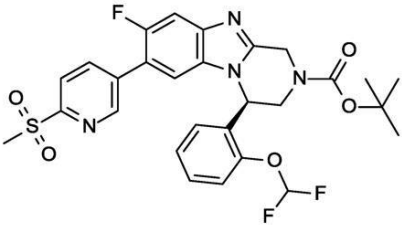
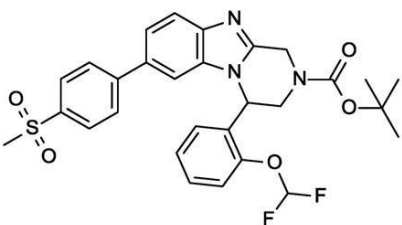
10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
53	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.50 分, 589.0 (M+H) ⁺ .
54	例 146	エナンチオマー2: <i>tert</i>-ブチル(4<i>R</i>又は<i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.50 分, 589.0 (M+H) ⁺ .
55	例 13	<i>tert</i>-ブチル 4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.53 分, 570.0 (M+H) ⁺ .

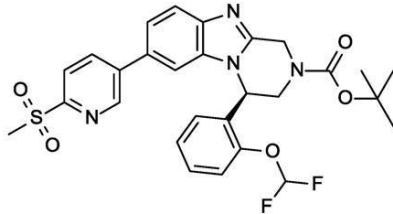
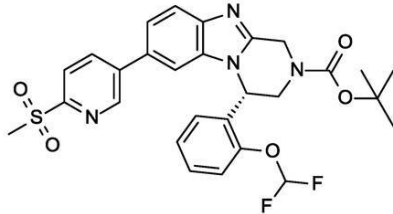
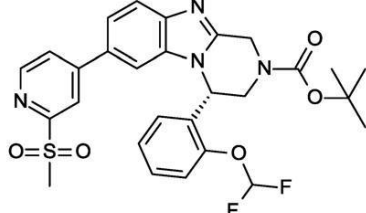
10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
56	例 148	エナンチオマー2: <i>tert</i>-ブチル(4<i>R</i>又は<i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.41 分, 571.0 (M+H)⁺.
57	例 147	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.41 分, 571.0 (M+H)⁺.
58	例 147	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(2-メチルスルホニル-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.41 分, 571.0 (M+H)⁺.

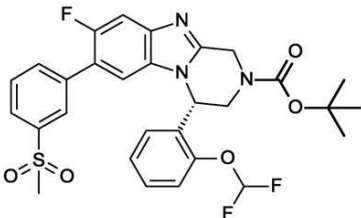
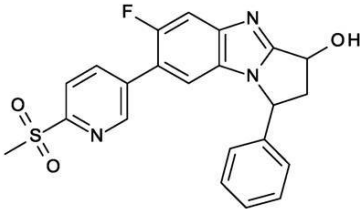
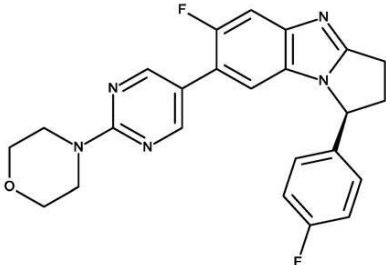
10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
59	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i>又は<i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(3-メチルスルホニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 	LCMS (ES⁺) RT 1.45 分, 588.0 (M+H)⁺.
60	例 128	6-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.24 分, 424.0 (M+H)⁺.
61	中間体 66	エナンチオマー1: (1<i>S</i> 又は <i>R</i>)-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.47 分, 434.0 (M+H)⁺.

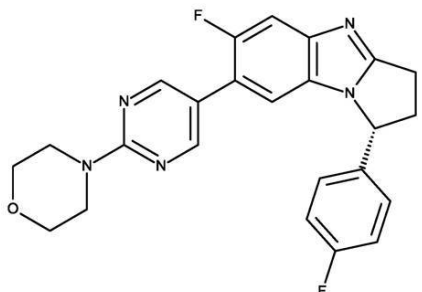
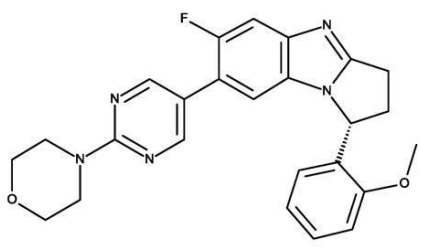
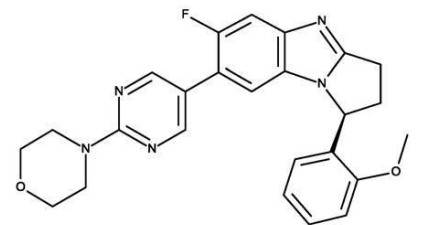
10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
62	中間体 67	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.47 分, 434.0 (M+H)⁺.
63	中間体 55	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-6-フルオロ-1-(2-メトキシフェニル)-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.51 分, 446.0 (M+H)⁺.
64	中間体 56	エナンチオマー2: (1<i>S</i> 又は <i>R</i>)-6-フルオロ-1-(2-メトキシフェニル)-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.51 分, 446.0 (M+H)⁺.

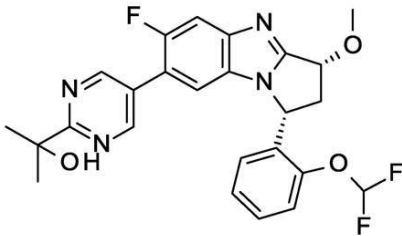
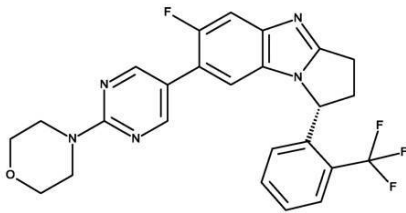
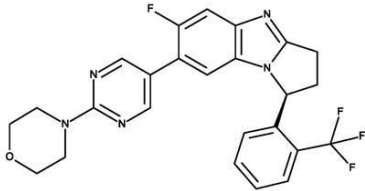
10

20

30

40

【表 3 - 1 7】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
65	例 162	エナンチオマー1: 2-(5-{(1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.46 分, 485.0 (M+H)⁺.
66	中間体 78	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-6-フルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.59 分, 484.0 (M+H)⁺.
67	中間体 79	エナンチオマー2: (1<i>S</i> 又は <i>R</i>)-6-フルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.59 分, 484.0 (M+H)⁺.

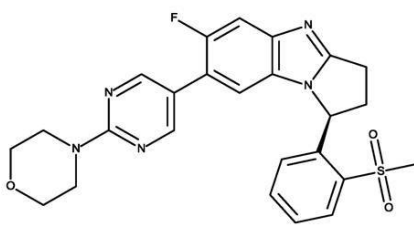
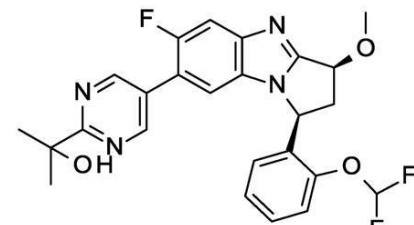
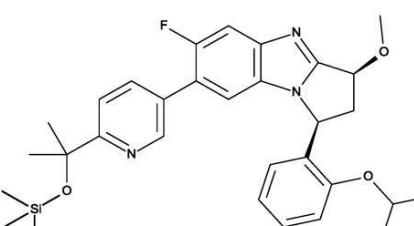
10

20

30

40

【表 3 - 1 8】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
68	中間体 73	エナンチオマー1: (1<i>S</i> 又は <i>R</i>)-6-フルオロ-1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.37 分, 494.0 (M+H)⁺.
69	例 165	エナンチオマー2: 2-(5-{(1<i>S</i> 又は <i>R</i>, 3<i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.46 分, 485.0 (M+H)⁺.
70	例 165	エナンチオマー2: [1-[5-[(1<i>S</i> 又は <i>R</i>, 3<i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]-1-メチル-エトキシ]-トリメチル-シラン 	LCMS (ES⁺) RT 1.60 分, 556.0 (M+H)⁺.

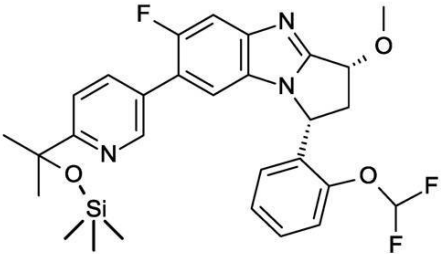
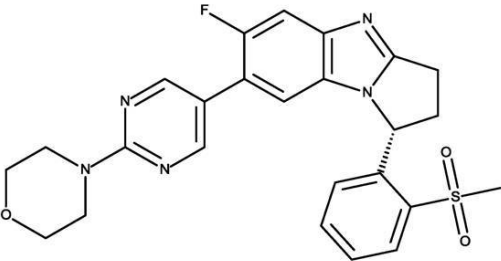
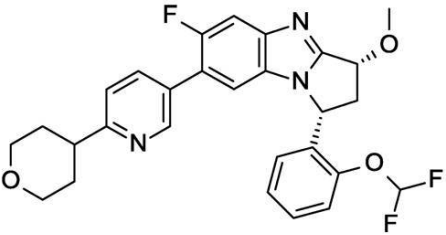
10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
71	例 162	エナンチオマー1: [1-[5-[(1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]-1-メチル-エトキシ]-トリメチル-シラン 	LCMS (ES⁺) RT 1.60 分, 556.0 (M+H)⁺.
72	中間体 74	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-6-フルオロ-1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.38 分, 494.0 (M+H)⁺.
73	例 162	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-7-[6-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.38 分, 510.0 (M+H)⁺.

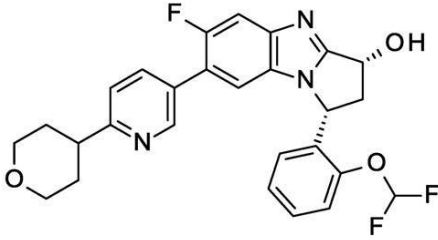
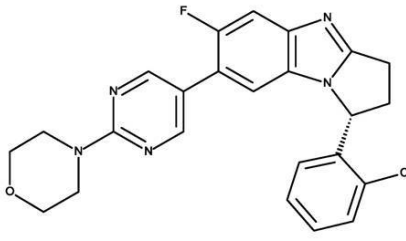
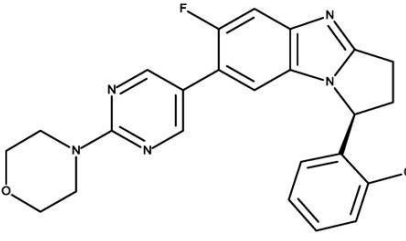
10

20

30

40

【表 3 - 2 0】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
74	例 161	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[6-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.38 分, 496.0 (M+H) ⁺ .
75	中間体 61	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.55 分, 450.0 (M+H) ⁺ .
76	中間体 62	エナンチオマー2: (1<i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.55 分, 450.0 (M+H) ⁺ .

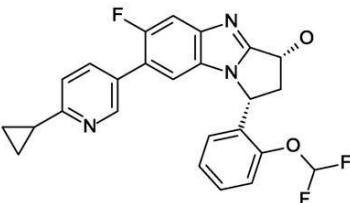
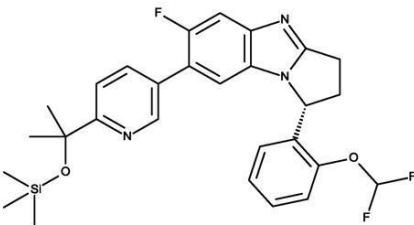
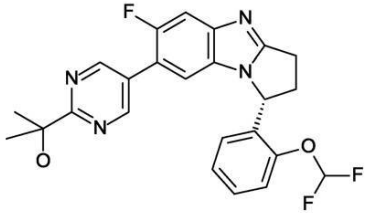
10

20

30

40

【表 3 - 2 1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
77	例 161	エナンチオマー1: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.50 分, 452.0 (M+H)⁺.
78	例 6	エナンチオマー2 [1-[5-[(1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]-2-ピリジル]-1-メチル-エトキシ]-トリメチル-シラン 	LCMS (ES⁺) RT 1.60 分, 526.0 (M+H)⁺.
79	例 6	エナンチオマー2: 2-(5-{(1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.42 分, 455.0 (M+H)⁺.

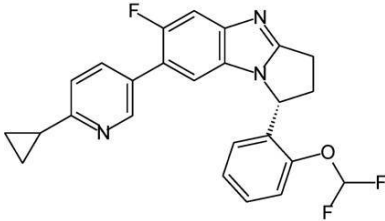
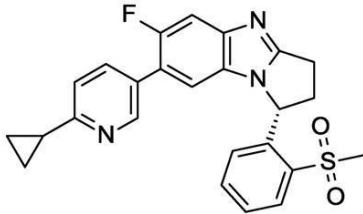
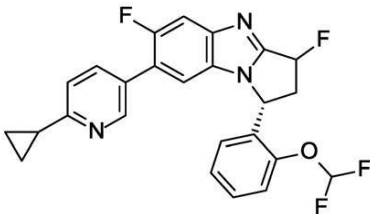
10

20

30

40

【表 3 - 2 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
80	例 6	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.60 分, 436.0 (M+H) ⁺ .
81	中間体 74	エナンチオマー2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分, 448.0 (M+H) ⁺ .
82	例 168	(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.62 分, 454.0 (M+H) ⁺ .

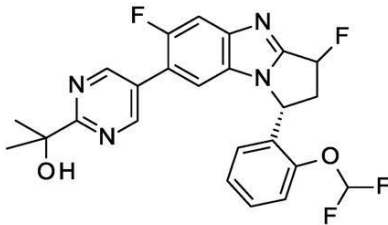
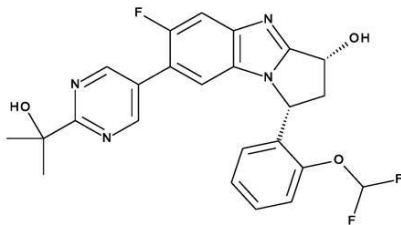
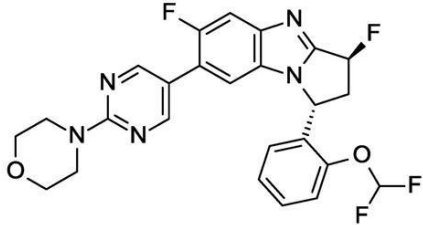
10

20

30

40

【表 3 - 2 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
83	例 168	2-(5-{(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分, 473.0 (M+H) ⁺ .
			
84	例 161	エナンチオマー2 (1 <i>R</i> 又は <i>S</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.34 分, 471.0 (M+H) ⁺ .
			
85	例 171	ジアステレオ異性体 2: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i> ,3 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.62 分, 500.0 (M+H) ⁺ .
			

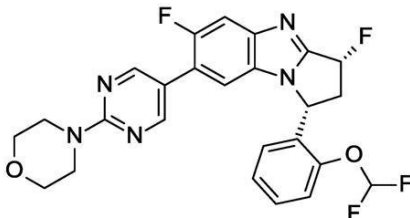
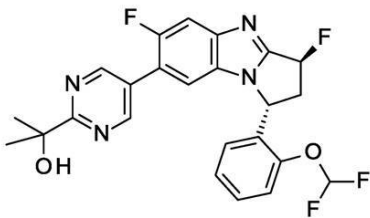
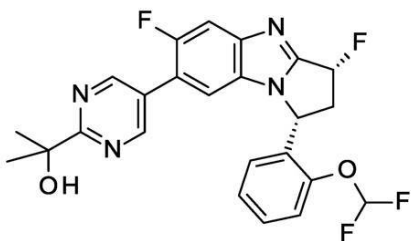
10

20

30

40

【表 3 - 2 4】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
86	例 170	ジアステレオ異性体 1: (1 <i>R</i> 又は <i>S</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-7-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.62 分, 500.0 (M+H) ⁺ .
			
87	例 171	ジアステレオ異性体 2: 2-(5-{(1 <i>R</i> 又は <i>S</i> ,3 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分, 473.0 (M+H) ⁺ .
			
88	例 170	ジアステレオ異性体 1: 2-(5-{(1 <i>R</i> 又は <i>S</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分, 473.0 (M+H) ⁺ .
			

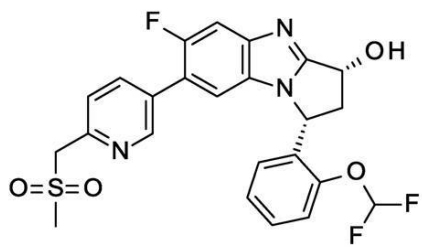
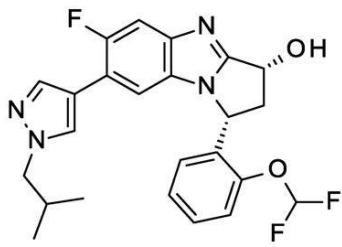
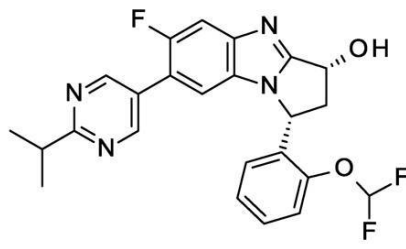
10

20

30

40

【表 3 - 2 5】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
89	例 161	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-{6-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.26 分, 504.0 (M+H)⁺.
90	例 161	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[1-(2-メチルプロピル)-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.46 分, 457.0 (M+H)⁺.
91	例 161	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[2-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES⁺) RT 1.48 分, 455.0 (M+H)⁺.

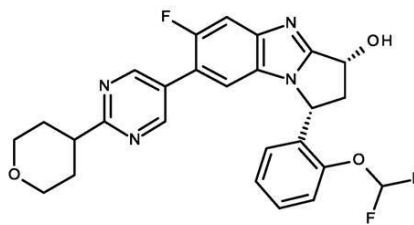
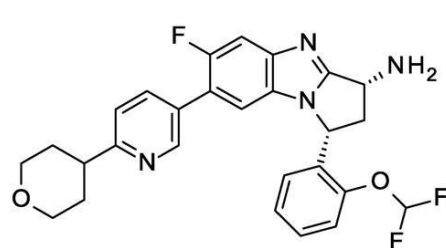
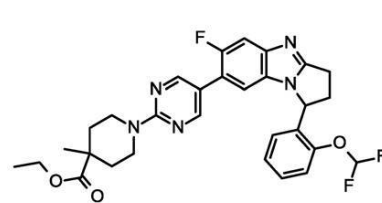
10

20

30

40

【表 3 - 2 6】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
92	例 161	エナンチオマー2: (1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[2-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.37 分, 497.0 (M+H) ⁺ .
93	例 173	(1<i>R</i> 又は <i>S</i>,3<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-[6-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-アミン 	LCMS (ES ⁺) RT 1.34 分, 495.0 (M+H) ⁺ .
94	例 11	エチル 1-[5-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル}-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.57 分, 566.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

40

【表 3 - 2 7】

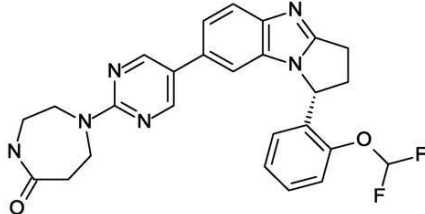
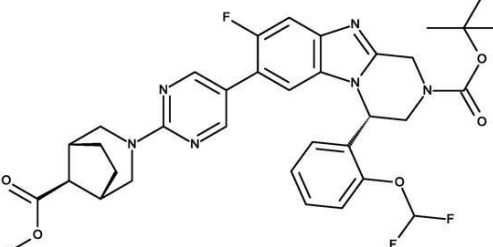
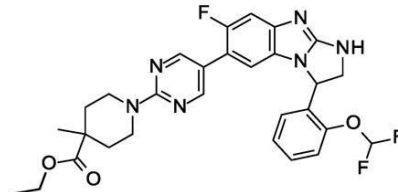
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
95	例 3	1-(5-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.30 分, 491.0 (M+H) ⁺ .
96	例 3	1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.43 分, 455.0 (M+H) ⁺ .
97	例 4	エナンチオマー1: 1-[5-[(1S 又は R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.32 分, 491.0 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【表 3 - 2 8】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
98	例 5	エナンチオマー2: 1-[5-[(1<i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン 	LCMS (ES ⁺) RT 1.32 分, 491.0 (M+H) ⁺ .
99	例 145	エナンチオマー1: <i>tert</i>-ブチル(4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[2-[(1<i>S</i>,5<i>R</i>)-8-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリミジン-5-イル]-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.60 分, 579.0 (M+H- ^t Bu) ⁺ .
100	中間体 31	エチル 1-[5-[1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-イミダゾ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシラート 	LCMS (ES ⁺) RT 1.59 分, 567.2 (M+H) ⁺ .

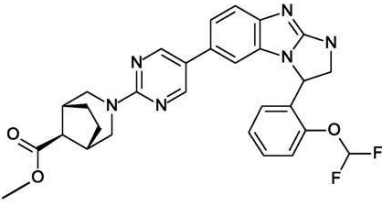
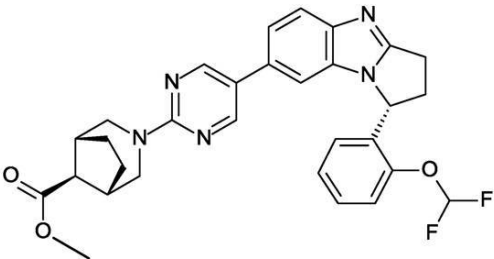
10

20

30

40

【表 3 - 2 9】

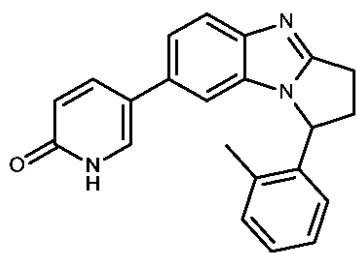
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
101	中間体 34	メチル(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-[5-[1-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート	LCMS (ES ⁺) RT 1.53 分, 547.0 (M+H) ⁺ .
			
102	例 5	エナンチオマー2: メチル(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-[5-[(1 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート	LCMS (ES ⁺) RT 2.52 分, 546.8 (M+H) ⁺ .
			

【 0 6 5 0 】

(例 1 0 3 (方法 D))

5 - [1 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

【化 5 9】



EtOH (2 mL) 中の例 18 (0.10 g、0.28 mmol) の溶液に、HBr 水溶液 (2 mL) を添加した。反応物を 95 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、有機層を分離し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC により精製して、表題化合物 (0.06 g

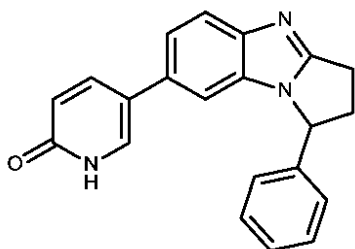
、62%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.85 (s, 1H), 7.77 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.44 (d, J 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.01 (m, 4H), 6.85 (d, J 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J 16.2, 8.6 Hz, 2H), 5.70 (dd, J 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.03 (m, 3H), 2.61 - 2.36 (m, 4H). LCMS (ES^+) RT 1.35分, 342.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0651】

(例104)

5-(1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化60】



10

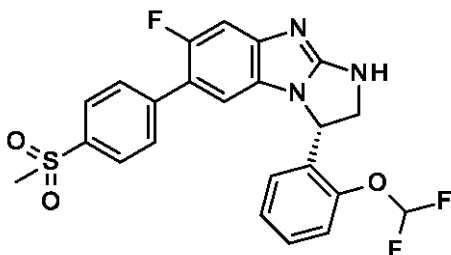
表題化合物は、例20(0.10g、0.02mmol)及びHBr水溶液から、方法Dにより調製した(0.07g、71%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 4H), 7.33 - 7.06 (m, 3H), 6.82 (d, J 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J 6.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 1H). LCMS (ES^+) RT 1.21分, 328.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0652】

(例105)

エナンチオマー1: (1S又はR)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化61】



30

SFC条件下におけるChiralpak IA (50×266 mm×mm、流速360mL/分、25℃、 CO_2 +20%MeOH、8g/Lの濃度の5mL溶液の注入)上でのキラル精製により、表題化合物を例22から単離した。第1溶出エナンチオマー(6.88分)。

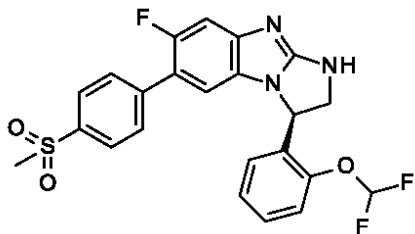
【0653】

(例106)

エナンチオマー2: (1R又はS)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

40

【化 6 2】



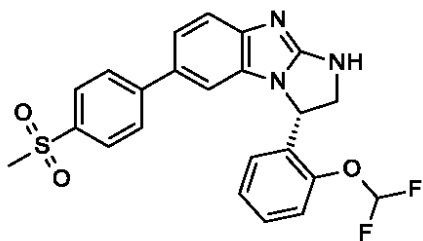
SFC条件下におけるChiralpak IA (50×266 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、CO₂ + 20% MeOH、8 g/Lの濃度の5 mL溶液の注入) 上でのキラル精製により、表題化合物を例22から単離した。第2溶出エナンチオマー (9.06分)。

【0654】

(例107)

エナンチオマー1: (1S又はR) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 6 3】



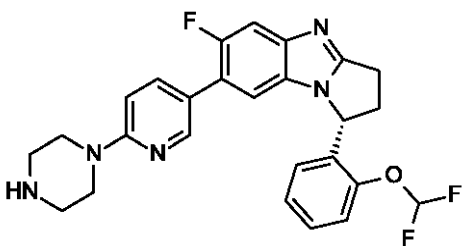
LC条件下におけるLux-Cell-2 (76×370 mm×mm、流速200 mL/分、30℃、EtOH 100%、1.8 g/Lの濃度の10 mL溶液の注入) 上でのキラル精製により、表題化合物を例23から調製して、表題化合物 (9 mg、50%、第1溶出エナンチオマー、RT 15分) 及び第2溶出エナンチオマー (RT 24分) を得た。LCMS (ES⁺) RT 3.4分, 456.3 (M+H)⁺。

【0655】

(例108 (方法F))

エナンチオマー2: (1R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (6 - ピペラジシン - 1 - イル - 3 - ピリジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 6 4】



例24 (1.0 g、1.73 mmol、1当量) を1,4-ジオキサン (25 mL/mol) に溶解し、HCl / 1,4-ジオキサン 4M (0.436 mL、1当量)、続いて水 (2 mL) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をDCM (100 mL) 及び水 (50 mL) に溶解した。有機層を廃棄し、水性層

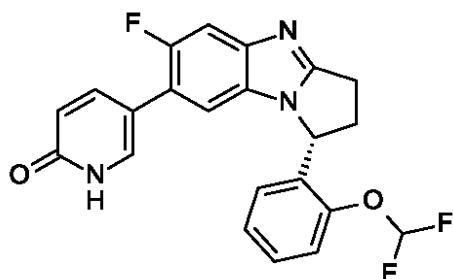
を Na_2CO_3 で塩基性化し、DCM ($2 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。有機層を分離し、脱水し (MgSO_4)、真空中で濃縮して、表題化合物を泡状物 (650 mg 、 79%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 8.19 (s, 1 H), 7.64 (dt, J 8.8 Hz, J 2.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, J 11.2 Hz, 1 H), 7.35 (td, J 7.7 Hz, J 1.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (t, J 7.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, J 6.7 Hz, 1 H), 6.66 (d, J 8.8 Hz, 1 H), 6.61 (t, J 73.2 Hz, 1 H), 5.84 (dd, J 7.5 Hz, J 4.8 Hz, 1 H), 3.54 (m, 4 H), 3.19 (m, 3 H), 3.00 (m, 4 H), 2.55 (m, 1 H). LCMS (ES^+) RT 2.99分, 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0656】

(例109)

エナンチオマー 2 : 5 - [(1 R 又は S) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化65】



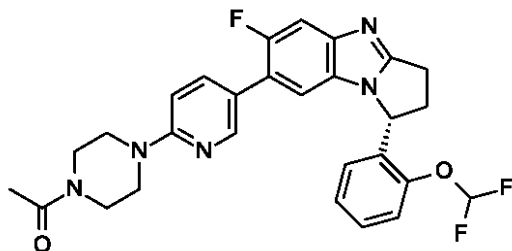
表題化合物を、例 25 (26 mg 、 0.064 mmol 、 1.0 当量) から、方法 D により調製して、表題化合物を無色ガラス状固体 (17 mg 、 65%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 7.61 (d, J 9.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J 11.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (t, J 7.4 Hz, 1 H), 7.24 (t, J 8.6 Hz, 1 H), 7.14 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, J 7.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J 6.8 Hz, 1 H), 6.65 (t, J 73.4 Hz, 1 H), 6.60 (d, J 9.4 Hz, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 3.21 (m, 3 H), 2.56 (m, 1 H). LCMS (条件#AC, ES^+) RT 3.13分, 412.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 96.3 %純度. LCMS (ES^+) RT 3.71分, 412.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0657】

(例110)

エナンチオマー 2 : 1 - [4 - [5 - [(1 R 又は S) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] - 2 - ピリジル] ピペラジン - 1 - イル] エタノン

【化66】



DCM (5 mL/g) 中の例 108 (0.03 g 、 0.067 mmol) 及び PS-DIPEA (Argonaut N° 800280, 3.53 mmol/g 、 0.035 g 、 0.125 mmol) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アセチル (5.4 mg 、 0.068 mmol 、 1.1 当量) の溶液を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した

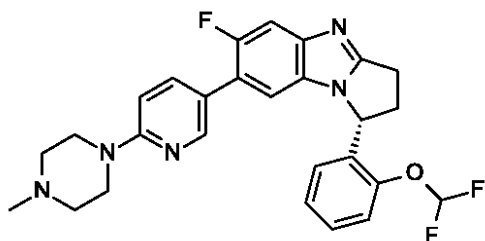
。反応混合物を濾別し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～3%メタノール性アンモニア／DCM）により精製して、表題化合物（12 mg、36%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.21 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.50 (d, J 11.2 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.21 (d, J 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (t, J 7.5 Hz, 1 H), 6.64 (m, 4 H), 5.85 (m, 1 H), 3.74 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.20 (m, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H). LCMS (ES^+) RT 3.4分, 522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0658】

（例111）

エナンチオマー2：（1R又はS）-1-[2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-7-[6-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3-ピリジル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化67】



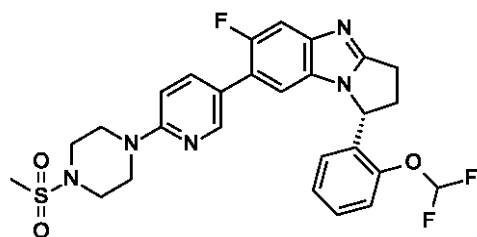
MeOH（5 mL/g）中の例108（0.03 g、0.067 mmol）及びホルムアルデヒド（33 μL 、0.43 mmol、7当量）の溶液を、4時間攪拌した。MP-CNBH₃（Biotope、製品番号800406、負荷量2.49 mmol/g、70.5 mg、0.173 mmol、2.7当量）を添加した。反応物を室温で20時間攪拌した。ホルムアルデヒド（0.1 mL、1.23 mmol、18当量）、続いてNaBH₃CN（10 mg、1.6 mmol、23当量）を添加した。反応物を60℃で2時間加熱した。混合物を濾別し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～5%メタノール性アンモニア／DCM）により精製して、表題化合物（20 mg、78%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.19 (s, 1 H), 7.63 (dt, J 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J 11.2 Hz, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.21 (d, J 8.2 Hz, 1 H), 7.12 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 6.64 (m, 4 H), 5.84 (m, 1 H), 3.59 (m, 4 H), 3.19 (m, 3 H), 2.55 (m, 5 H), 2.35 (s, 3 H). LCMS (ES^+) RT 2.9分, 494.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0659】

（例112）

エナンチオマー2：（1R又はS）-1-[2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-7-[6-（4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル）-3-ピリジル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化68】



DCM（5 mL/g）中の例108（0.03 g、0.067 mmol）及びPS-DEA（Argonaut Technologies、N°800280、負荷量3.53 mmol/g、70 mg、0.250 mmol、4当量）の溶液に、DCM（0.1

10

20

30

40

50

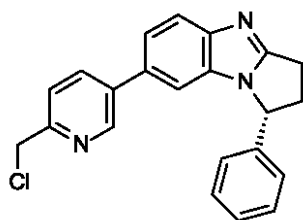
mL)中のメタンスルホニルクロリド(16.2mg、0.125mmol、2.2当量)の溶液を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を濾別し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~5%メタノール性アンモニア/DCM)により精製して、表題化合物(20mg、57%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.21(d, J 0.5 Hz, 1H), 7.67(d, J 9.1 Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.22(d, J 8.3 Hz, 1H), 7.13(t, J 7.4 Hz, 1H), 6.66(m, 4H), 5.90(m, 1H), 3.70(m, 4H), 3.26(m, 7H), 2.80(s, 3H), 2.55(m, 1H). LCMS(ES⁺) RT 3.8分, 558.3 (M+H)⁺.

【0660】

(例113)

エナンチオマー1：(1R又はS)-7-[6-(クロロメチル)-3-ピリジル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化69】



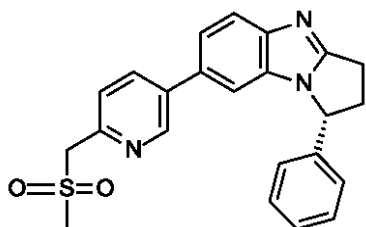
CHCl₃(0.2mL)中の例33(20mg、0.059mmol)の溶液に、SOCl₂(0.021mL、35mg、0.29mmol、5.0当量)を0℃で添加した。次いで、混合物を60℃で3時間加熱した。NaHCO₃の飽和水溶液を添加し、混合物をDCMで抽出し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物(12mg)を得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS(ES⁺) RT 4.58分, 360.2 / 362.1 (M+H)⁺.

【0661】

(例114)

エナンチオマー1：(1R又はS)-7-[6-(メチルスルホニルメチル)-3-ピリジル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化70】



例113(22mg、0.06mmol、1.0当量)、メタンスルフィン酸ナトリウム(26mg、0.25mmol、4当量)、NaI(1mg、0.07mmol、0.1当量)を、マイクロ波照射(300ワット)下EtOH(0.75mL)中100℃で15分間加熱した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機物を脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、2~5%メタノール性アンモニア/DCM)により精製して、表題化合物を白色固体(14mg、56%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.67(d, J 1.9 Hz, 1H), 7.82(d, J 8.3 Hz, 1H), 7.80(dd, J 7.9 Hz, J 1.9 Hz, 1H), 7.48(d, J 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.44(m, 4H), 7.21(d, J 2.0 Hz, 1H), 7.19(t, J 1.4 Hz, 1H), 6.98 (

10

20

30

40

50

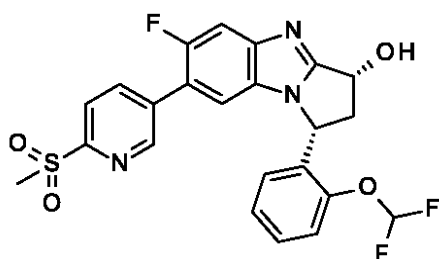
s, 1 H), 5.51 (t, J 6.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.29 (ddd, J 14.3 Hz, J 8.1 Hz, 1 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.63 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 3.7分, 404.3 (M+H)⁺.

【0662】

(例115)

(1R又はS, 3R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フル
 オロ - 7 - (6 - メチルスルホニル - 3 - ピリジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ
 [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

【化71】



10

溶液Aを400 μ LのMeCN中の例32 (1.07 mg、0.00226 mmol、1当量)で調製し、1.6 mLの水で希釈して0.5 mg/mLにした。6.9 mLのリン酸塩緩衝液 (100 mM、pH = 7.4) 中のD-グルコース6-リン酸二ナトリウム塩水和物 (2.113 g、100 mM)、B-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ
 ン酸 (533.5 mg、10 mM) 及び700 μ LのMgCl₂ · 6H₂O (1 M) の溶液から、溶液Bを調製した。ガラス管内で、5.5 mLのリン酸塩緩衝液、1 mLのマウスミクロソーム (1042の20 mg/mLオスCD1プール、M1000)、1 mLの溶液A、2.5 mLの溶液B、12 μ Lのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを、膨潤下37°Cで30分間インキュベートした。MeCN (5 mL) の添加によりインキュベ
 ーションを停止し、管を3000 rpmで15分間遠心分離した。表題化合物を上清から分取2 D L C M Sにより精製して、表題化合物を白色固体 (116 μ g、20%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81 (s, 1 H), 8.19 (d, J 8.3 Hz, 1 H), 8.09 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J 11.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J 7.3 Hz, 1 H), 7.36 (t, J 74.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J 7.9 Hz, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 6.96 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 6.21 (bs, 1 H), 5.87 (dd, J 7.9 Hz, J 4.8 Hz, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 3.49 (dt, J 13.6 Hz, J 7.8 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.30 (dt, J₁ 13.3 Hz, J₂ 4.3 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 3.83分, 490.2 (M+H)⁺.

20

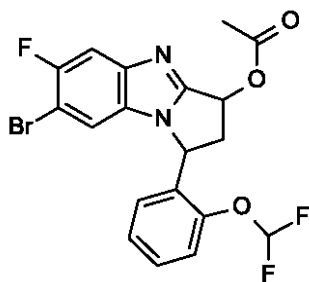
30

【0663】

(例116)

[7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 2, 3 -
 ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - イル] アセタート

【化72】



40

中間体99 (37 g、85.8 mmol) を無水酢酸 (160 mL) に溶解した。Zn

50

Cl₂ (11.7 g、85.8 mmol、1.0 当量) を添加し、混合物を室温で 2 分間攪拌し、次いで 90℃ で 45 分間加熱した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで水 (200 mL) 及び EtOAc (200 mL) を添加した。混合物を、50 mL の水の添加後にゆっくりとデカントした。水性層を EtOAc (50 mL 2 x) で抽出した。合わせた有機層を NaOH の水溶液 (1 N、2 × 100 mL)、次いでブラインで洗浄し、次いで脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、黒色油状物を残渣 (52 g) として得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~1% メタノール性アンモニア / DCM) により精製した。所望の化合物を含有する合わせた画分を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~35% EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (8.3 g、21%、4 つの異性体の混合物として) を得た。LCMS (ES⁺) RT 4.9 分, 455.1/457.1.1 (M+H)⁺.

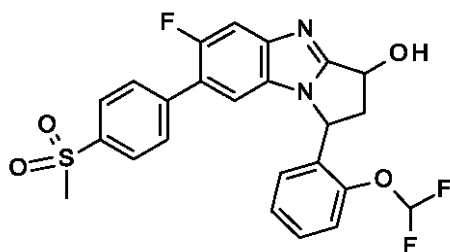
10

【0664】

(例 117)

1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

【化 73】



20

例 34 (900 mg、1.70 mmol) 及び K₂CO₃ (355 mg、2.5 mmol、1.5 当量) を MeOH (3.4 mL) に注ぎ入れ、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水 (2 mL) 及び EtOAc (10 mL) を添加した。混合物をデカントし、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を無色油状物 (886 mg、89%) として得、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS (ES⁺) RT 3.9 分, 489.2 (M+H)⁺.

30

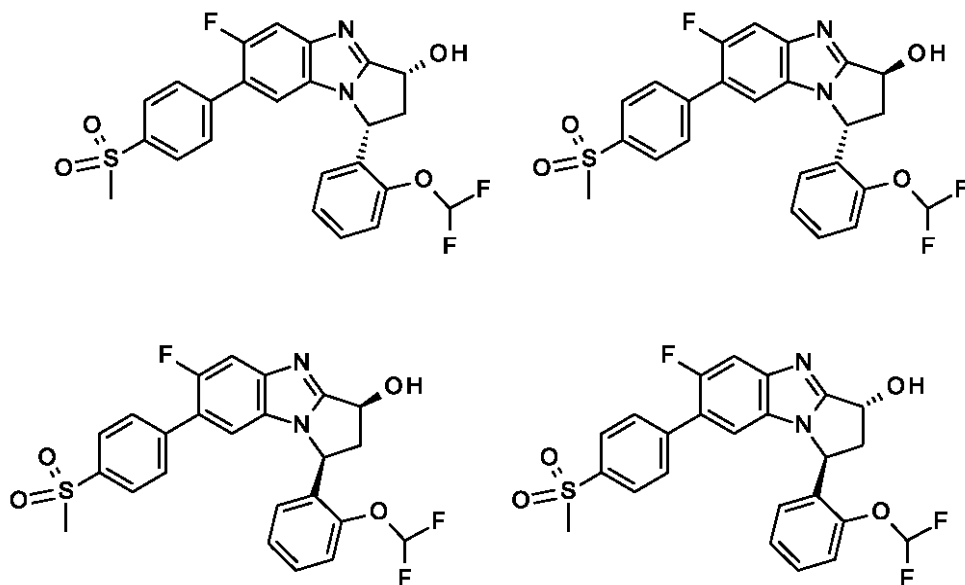
【0665】

(例 118、119、120 及び 121)

(1 R 又は S, 3 R 又は S) (ジアステレオ異性体 1) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール、(1 R 又は S, 3 S 又は R) (ジアステレオ異性体 2) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール、(1 R 又は S, 3 S 又は R) (ジアステレオ異性体 3) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール及び (1 S 又は R, 3 S 又は R) (ジアステレオ異性体 4) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

40

【化 7 4】



10

LC条件下におけるLux-Cel11-4 (76×265 mm×mm、流速200 mL/分、30℃、EtOH/ヘプタン 1/1、1.8 g/Lの濃度の83 mL溶液の注入) 上での例117の精製により、表題化合物を単離した。

20

第1溶出エナンチオマー (RT 12.89分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体1) (1R又はS, 3R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール (115 mg、14%、例118) を得た。¹H NMR δ: 7.97 (d, J 8.4 Hz, 2 H), 7.67 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.07 (d, J 6.9 Hz, 1 H), 6.99 (d, J 7.7 Hz, 1 H), 6.14 (d, J 4.8 Hz, 1 H), 5.87 (dd, J 8.0 Hz, J 4.8 Hz, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.30 (dt, J 13.5 Hz, J 4.4 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 3.9分, 489.2 (M+H)⁺.

30

第2溶出エナンチオマー (RT 14.95分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体2) (1R又はS, 3S又はR) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール (110 mg、13%、例119) を得た。LCMS (ES⁺) RT 3.9分, 489.2 (M+H)⁺.

第3溶出エナンチオマー (RT 21.61分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体3) (1S又はR, 3S又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール (135 mg、16%、例120) を得た。LCMS (ES⁺) RT 3.9分, 489.2 (M+H)⁺.

40

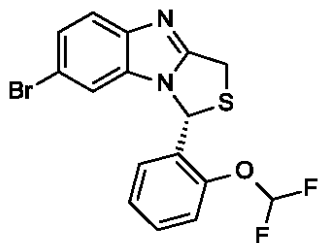
第4溶出エナンチオマー (RT 29.56分) を収集し、画分を蒸発させて、(ジアステレオ異性体4) (1S又はR, 3R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール (135 mg、16%、例121) を得た。LCMS (ES⁺) RT 3.9分, 489.2 (M+H)⁺.

【0666】

(例122)

エナンチオマー1: (1R又はS) - 7 - ブロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3 - ジヒドロチアゾロ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール

【化 7 5】



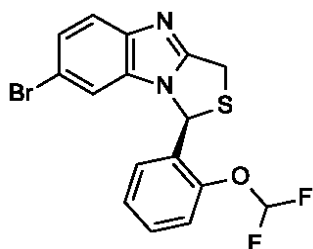
表題化合物は、中間体 4 6 (5 g) から出発して、中間体 4 8 及び 4 9 について記載した方法に従って調製して、表題化合物 (1.9 g、43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, 1 H, J 8.6 Hz), 7.28 (m, 2 H), 7.13 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 7.06 (t, J 7.5 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.85 (d, J 7.5 Hz, 1 H), 6.53 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 4.8分, 397.0/399.0 (M+H)⁺.

【0667】

(例 123)

エナンチオマー 2: (1S 又は R) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 3-ジヒドロチアゾロ [3, 4-a] ベンゾイミダゾール

【化 7 6】



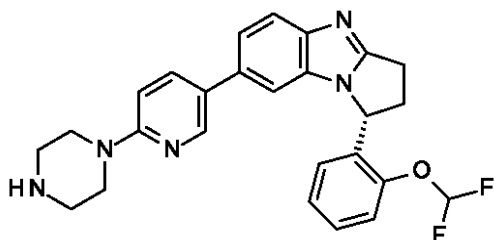
表題化合物は、中間体 4 7 (5 g) から出発して、中間体 4 8 及び 4 9 について記載した方法に従って調製して、表題化合物 (1.7 g、38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.22 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 7.15 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (d, J 1.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 4.8分, 397 (M+H)⁺.

【0668】

(例 124)

エナンチオマー 2: (1R 又は S) - 1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 7-(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化 7 7】



表題化合物は、例 35 (0.3 g、36.2 mmol、1 当量) 及び TFA (2 mL) から、方法 F により調製した (0.085 g、34%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J 2.2 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.22 (d, J

10

20

30

40

50

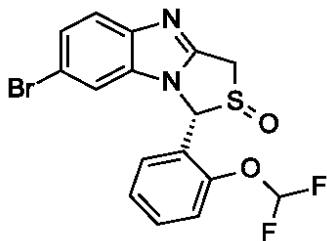
7.9 Hz, 1 H), 7.12 (t, J 7.7 Hz, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.63 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 3.20 (m, 3 H), 3.00 (m, 4 H), 2.55 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 2.7分, 462 (M+H)⁺.

【0669】

(例125)

エナンチオマー1：(1R又はS)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3H-[1,3]チアゾロ[3,4-a]ベンゾイミダゾール2-オキシド

【化78】



10

例122 (1.0 g, 1.0当量)をAcOH (10 mL)に溶解した。過酸化水素 (0.56 mL, 2.2当量、水中30~37%)を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、混合物をDCM (10 mL)で希釈し、水で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~2%メタノール性アンモニア/DCM)により精製して、表題化合物をベージュ色固体 (6 mg, 0.6%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.10 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 5.85分, 413.0/415.0 (M+H)⁺.

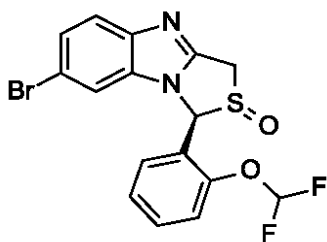
20

【0670】

(例126)

エナンチオマー2：(1S又はR)-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3H-[1,3]チアゾロ[3,4-a]ベンゾイミダゾール2-オキシド

【化79】



30

表題化合物は、例125について記載した手順に従って、例123 (1.50 g, 1.0当量)から調製した。表題化合物を褐色油状物 (21 mg, 1.4%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.10 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 5.85分, 413.0/415.0 (M+H)⁺.

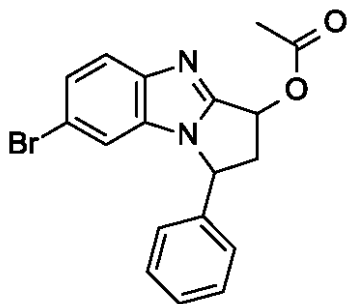
40

【0671】

(例127)

7-ブロモ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル)アセタート

【化 8 0】



10

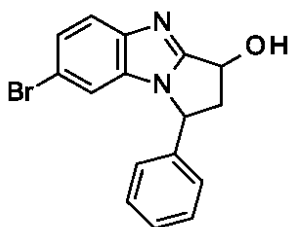
例 1 1 6 について記載した方法に従って、中間体 1 0 0 から、表題化合物を（２つのジアステレオ異性体の混合物として）調製した。LCMS (ES⁺) RT 4.82及び4.77分，371.1/373.1 (M+H)⁺(比：49/51)。

【 0 6 7 2 】

(例 1 2 8)

7-ブロモ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミ
ダゾール-3-オール

【化 8 1】



20

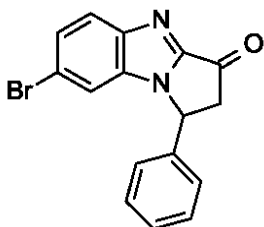
例 1 1 7 について記載した方法に従って、例 1 2 7 から、表題化合物を（２つのジアステレオ異性体の混合物として）調製した。LCMS (ES⁺) RT 4.06及び4.12分，329.1/331.1 (M+H)⁺ (比 27/72)。

【 0 6 7 3 】

(例 1 2 9)

7-ブロモ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミ
ダゾール-3-オン

【化 8 2】



40

CHCl₃ (25 mL) 中の例 1 2 8 (1.85 g、5.62 mmol) の溶液を、二酸化マンガン (10 当量、56.2 mmol) の存在下、60℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトのベッド上で濾過し、固体をDCM (3×50 mL)、次いで MeCN (2×25 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、褐色油状物 (1.44 g) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、25～100% DCM/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (390 mg、21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J 8.8 Hz, J 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (

50

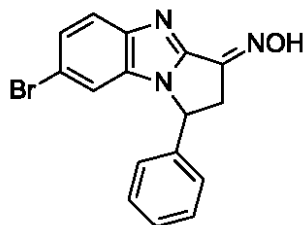
m, 5 H), 7.26 (d, J 1.5 Hz, 1 H), 6.02 (dd, J 7.3 Hz, J 3.6 Hz, 1 H), 3.84 (d, J 18.9 Hz, J 7.4 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J 18.9 Hz, J 3.6 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 4.62分, 327.1/329.1 (M+H)⁺.

【0674】

(例130)

(3Z)-7-ブロモ-N-ヒドロキシ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-イミン

【化83】



10

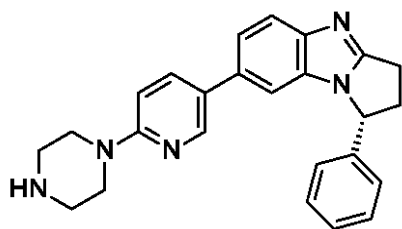
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.198 g、2.85 mmol) を、EtOH (25 mL) 及びピリジン (2 mL) 中の例129 (600 mg、1.84 mmol) の溶液に添加した。得られた懸濁液を65℃で1時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、EtOAc (200 mL) を添加し、混合物を水 (3×30 mL)、次いでブライン (2×50 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をEt₂O/EtOAc (15:5) の溶液とすり混ぜ、固体を濾過し、真空中で乾燥させて、オフホワイトの粉末 (220 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J 8.7 Hz, 1 H), 7.39 (m, 6 H), 7.24 (m, 3 H), 7.16 (d, J 1.4 Hz, 1 H), 5.86 (dd, J 8.3 Hz, J 3.5 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J 18.5 Hz, J 8.4 Hz, 1 H), 3.16 (dd, J 18.6 Hz, J 3.6 Hz, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 4.45分, 342.0/344.0 (M+H)⁺.

【0675】

(例131)

エナンチオマー1: (1R又はS)-1-フェニル-7-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化84】



40

表題化合物は、例42 (250 mg、1.0 当量)、及びDCM-TFAの(1:1)混合物 (2 mL) から、方法Fにより調製した (157 mg、39.7%)。LCMS (ES⁺) RT 2.5分, 396 (M+H)⁺.

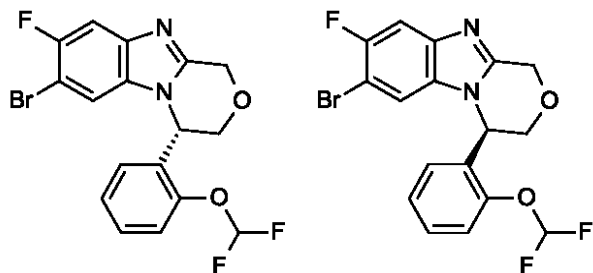
【0676】

(例132及び133)

エナンチオマー1: (4S又はR)-7-ブロモ-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンゾイミダゾール; エナンチオマー2: (4R又はS)-7-ブロモ-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンゾイミダゾール

50

【化 8 5】



10

SFC条件下におけるChiralpak AD (50×216 mm×mm、流速360 mL/分、25℃、CO₂+20% MeOHを2.1分間、次いで40% MeOHを3.3分間、15 g/Lの濃度の16 mL溶液の注入) 上での例10のキラル分離により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー (RT 2.1分) を収集し、画分を蒸発させて、(エナンチオマー1) (4S又はR)-7-ブromo-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンゾイミダゾール (例132) を得た。第2溶出エナンチオマー (RT 3.4分) を収集し、画分を蒸発させて、(エナンチオマー2) (4R又はS)-7-ブromo-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[4,3-a]ベンゾイミダゾール (例133) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J 8.9 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.05 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J 5.8 Hz, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 5.71 (t, J 3.9 Hz, 1 H), 5.02 (m, 2 H), 4.16 (m, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 4.76分, 413.0/415.0 (M+H)⁺.

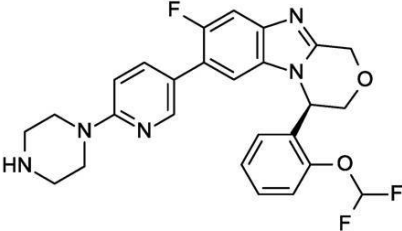
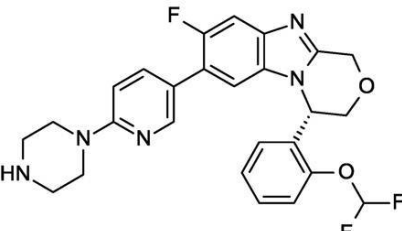
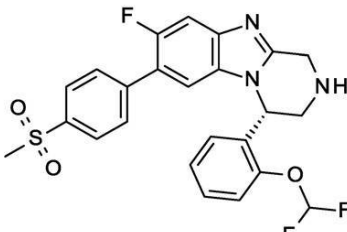
20

【0677】

(例134～144)

以下の例は、指定した前駆体から方法Fにより調製した。

【表 4 - 1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
134	例 47	エナンチオマー2: (4 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -[1,4]オキサジノ[4,3- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.32 分, 496.0 (M+H) ⁺ .
135	例 48	エナンチオマー1: (4 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -[1,4]オキサジノ[4,3- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.32 分, 496.0 (M+H) ⁺ .
136	例 50	エナンチオマー1: (4 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.31 分, 488.0 (M+H) ⁺ .

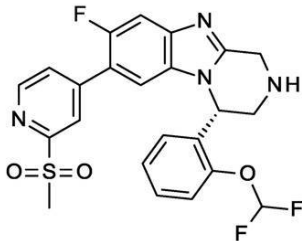
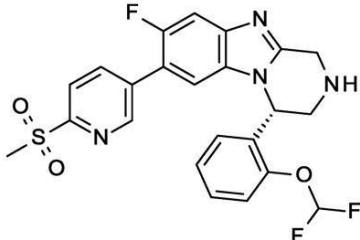
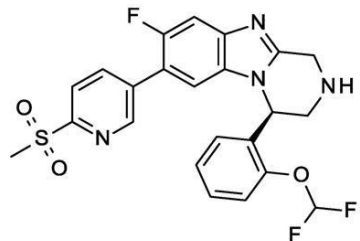
10

20

30

40

【表 4 - 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
137	例 52	エナンチオマー1: (4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(2-メチルスルホニル-4-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.30 分, 489.0 (M+H)⁺.
138	例 53	エナンチオマー1: (4<i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.29 分, 489.0 (M+H)⁺.
139	例 54	エナンチオマー2: (4<i>R</i> 又は <i>S</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-<i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES⁺) RT 1.29 分, 489.0 (M+H)⁺.

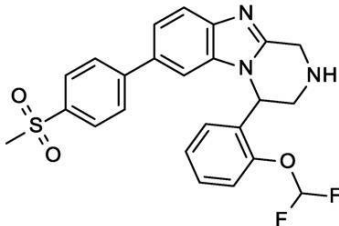
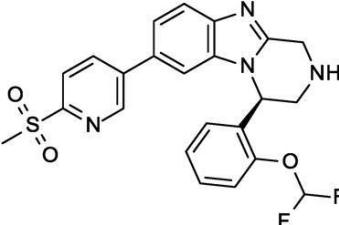
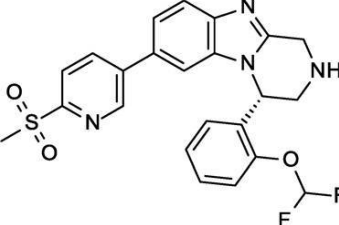
10

20

30

40

【表 4 - 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
140	例 55	4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.30 分, 470.0 (M+H) ⁺ .
			
141	例 56	エナンチオマー2: (4R 又は S)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.26 分, 471.0 (M+H) ⁺ .
			
142	例 57	エナンチオマー1: (4S 又は R)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(6-メチルスルホニル-3-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.26 分, 471.0 (M+H) ⁺ .
			

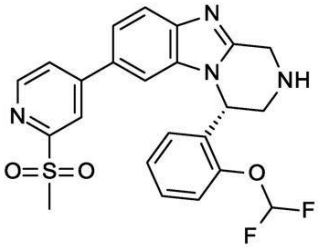
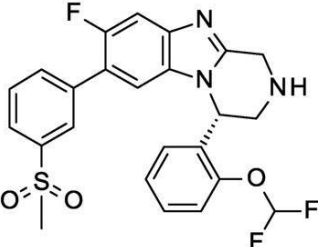
10

20

30

40

【表 4 - 4】

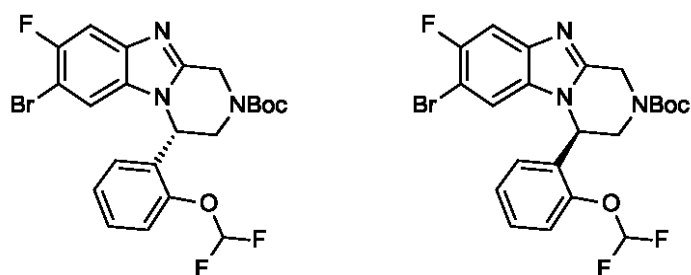
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
143	例 58	エナンチオマー1: (4 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-(2-メチルスルホニル-4-ピリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.26 分, 471.0 (M+H) ⁺ .
144	例 59	エナンチオマー1: (4 <i>S</i> 又は <i>R</i>)-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.31 分, 488.0 (M+H) ⁺ .

【0678】

(例 145 及び 146)

エナンチオマー1: tert-ブチル (4*S* 又は *R*)-7-ブromo-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1*H*-ピラジノ[1,2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート; エナンチオマー2: tert-ブチル (4*R* 又は *S*)-7-ブromo-4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1*H*-ピラジノ[1,2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシラート

【化 86】



SFC条件下におけるChiralpak AD (50×216 mm×mm、流速360 mL/分、15℃、CO₂+20% i-PrOH、20 g/Lの濃度の5 mL溶液の注入) 上での例12のキラル精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマ

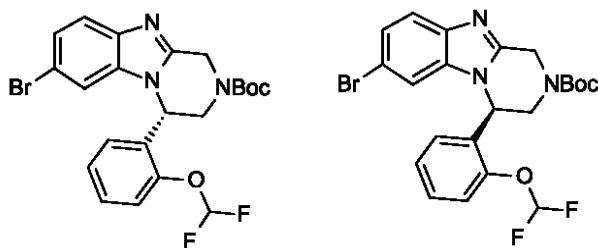
ー (RT 3.9 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 1: *tert*-ブチル (4*S* 又は *R*) - 7-ブロモ - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8-フルオロ - 3, 4-ジヒドロ - 1*H*-ピラジノ [1, 2-*a*] ベンゾイミダゾール - 2-カルボキシラート (例 145) を得た。第 2 溶出エナンチオマー (RT 5.9 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 2: *tert*-ブチル (4*R* 又は *S*) - 7-ブロモ - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8-フルオロ - 3, 4-ジヒドロ - 1*H*-ピラジノ [1, 2-*a*] ベンゾイミダゾール - 2-カルボキシラート (例 146) を得た。

【0679】

(例 147 及び 148)

エナンチオマー 1: *tert*-ブチル 7-ブロモ - (4*S* 又は *R*) - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3, 4-ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン - 2 (1*H*) - カルボキシラート; エナンチオマー 2: *tert*-ブチル 7-ブロモ - (4*R*) - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3, 4-ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン - 2 (1*H*) - カルボキシラート

【化 87】



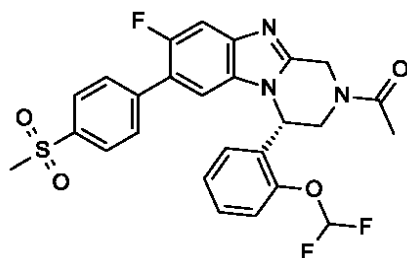
SFC 条件下における Chiralpak IC (50 × 264 mm × mm、流速 360 mL/分、25 °C、CO₂ + 20% *i*-PrOH、20 g/L の濃度の 15.5 mL 溶液の注入) 上での例 13 のキラル精製により、表題化合物を単離した。第 1 溶出エナンチオマー (RT 6.6 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 1: *tert*-ブチル 7-ブロモ - (4*R* 又は *S*) - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3, 4-ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン - 2 (1*H*) - カルボキシラート (例 147) を得た。第 2 溶出エナンチオマー (RT 11.3 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 2: *tert*-ブチル 7-ブロモ - (4*S*) - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3, 4-ジヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン - 2 (1*H*) - カルボキシラート (例 148) を得た。

【0680】

(例 149)

エナンチオマー 1: 1 - [(4*S* 又は *R*) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8-フルオロ - 7 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 3, 4-ジヒドロ - 1*H*-ピラジノ [1, 2-*a*] ベンゾイミダゾール - 2-イル] エタノン

【化 88】



10

20

30

40

50

DCM (10 mL/g) 中の例 136 (0.150 g、1 当量) の溶液に、PS-DIEA (Argonaut N° 800280、261 mg、3.0 当量、3.53 mmol/g)、塩化アセチル (1.2 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 当量) を順次添加し、混合物を室温で攪拌した。20 時間後、DIEA (2 滴) 及び塩化アセチル (0.5 当量) を混合物に添加し、これを、出発物質が消失するまで室温でさらに 3 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (94 mg、58%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 3.9 分, 530.3 (M+H)⁺.

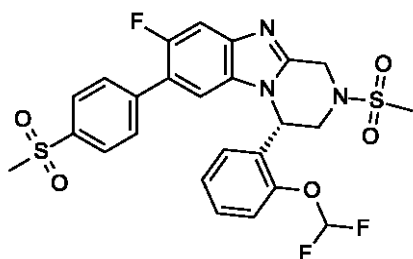
【0681】

10

(例 150)

エナンチオマー 1: (4S 又は R) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - フルオロ - 2 - メチルスルホニル - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 89】



20

DCM (10 mL/g) 中の例 136 (0.150 g、1 当量) の溶液に、PS-DIEA (Argonaut N° 800280、261 mg、3.0 当量、3.53 mmol/g)、メタンスルホニルクロリド (43 mg、1.2 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4 mg、0.1 当量) を順次添加した。混合物を室温で攪拌した。20 時間後、DIEA (2 滴) 及びメタンスルホニルクロリド (0.5 当量) を混合物に添加し、これを、出発物質が消失するまで室温で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (51 mg、収率 29%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J 8.3 Hz, 2 H), 7.56 (m, 3 H), 7.41 (t, J 8.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, J 6.7 Hz, 1 H), 7.13 (t, J 7.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 6.67 (t, J 68.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J 18.7 Hz, 1 H), 5.97 (t, J 4.1 Hz, 1 H), 5.03 (d, J 16.8 Hz, 1 H), 4.78 (d, J 16.6 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J 13.5 Hz, J 4.2 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J 13.7 Hz, J 4.3 Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 4.2 分, 566.3 (M+H)⁺.

30

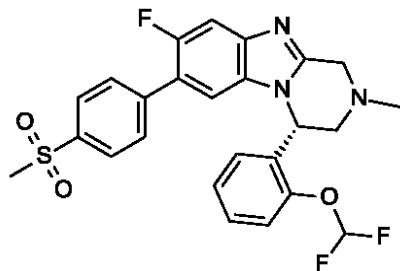
【0682】

40

(例 151)

エナンチオマー 1: (4S 又は R) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 9 0】



10

MeOH (0.673 g、21.0 mmol) 中の例 136 (0.150 g、0.308 mmol) の溶液に、Et₃N (0.029 g、0.28 mmol)、ホルムアルデヒド (0.0244 g、0.301 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.02 g、0.317 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc に溶かし、水及びブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (溶離液：90 DCM / 10 メタノール性アンモニア) により精製して、表題化合物 (12 mg、8%) を得た。LCMS (ES⁺) RT 4分, 502 (M+H)⁺.

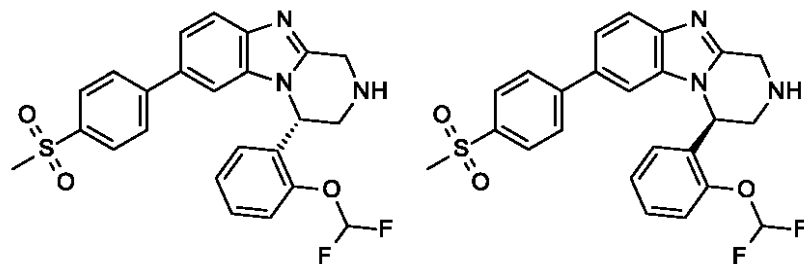
【0683】

(例 152 及び 153)

エナンチオマー 1：((4S 又は R) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール；エナンチオマー 2 (4R 又は S) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

20

【化 9 1】



30

LC 条件下における Lux-Cel11-4 (76 × 265 mm × mm、流速 200 mL / 分、30 °C、EtOH 100%、5.7 g / L の濃度の 10 mL 溶液の注入) 上での例 140 のキラル精製により、表題化合物を単離した。第 1 溶出エナンチオマー (RT 13 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 1 (例 152) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J 8.4 Hz, 2 H), 7.81 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J 8.4 Hz, J 1.4 Hz, 1 H), 7.36 (td, J 7.9 Hz, J 1.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J 6.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (d, J 1.0 Hz, 1 H), 6.72 (t, J 72.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 5.88 (t, J 4.0 Hz, 1 H), 4.44 (q, J 17.4 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J 13.9 Hz, J 4.6 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J 13.4 Hz, J 3.6 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 1.30 分, 470.0 (M+H)⁺.

40

第 2 溶出エナンチオマー (RT 18 分) を収集し、画分を蒸発させて、エナンチオマー 2 (例 153) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J 8.4 Hz, 2 H), 7.82 (d, J 8.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J 8.5 Hz, J 1.2 Hz, 1 H), 7.36 (t, J 7.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, J 5.9 Hz, 1 H), 7.09 (t, J 6.9 Hz, 1 H), 7.01 (d, J 0.3 Hz, 1 H), 6.71 (t, J 73.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J 7.2 Hz, 1 H),

50

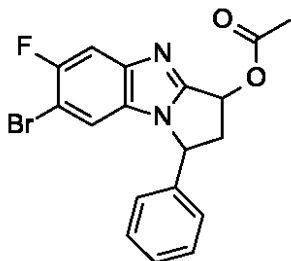
5.88 (t, J 4.0 Hz, 1 H), 4.44 (q, J 17.0 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J 13.7 Hz, J 4.6 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J 13.7 Hz, J 3.6 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 1.30分, 470.0 (M+H)⁺.

【0684】

(例154)

(7-ブロモ-6-フルオロ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル) アセタート

【化92】



10

例116について記載した方法に従って、1-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロ-フェニル)-2-フェニル-ピロリジンから、表題化合物を(2つのジアステレオ異性体の混合物として)調製した。LCMS (ES⁺) RT 4.85及び4.90分, 389.1/391.1 (M+H)⁺.

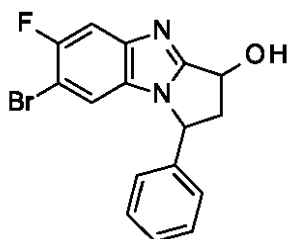
20

【0685】

(例155)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化93】



30

例117について記載した方法に従って、例154から、表題化合物を(67/33 トランス/シスの2つのジアステレオ異性体の混合物として)無色油状物(89%)として調製した。化合物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用する。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 1 H), 7.40 (m, 4 H), 7.18 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 5.69 (t, J 6.8 Hz, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), LCMS (ES⁺) RT 4.82及び4.76分, 347.1/349.1 (M+H)⁺.

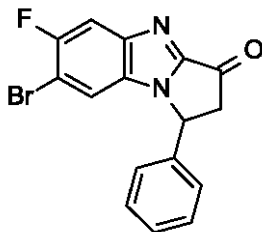
【0686】

(例156)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-オン

40

【化 9 4】



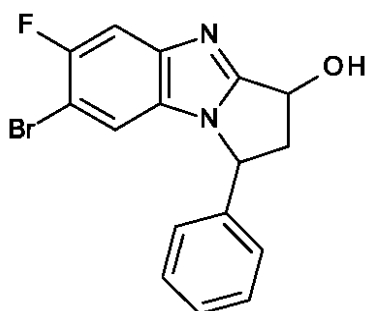
MnO₂ (1.06 g、12.2 mmol) を、CHCl₃ (20 mL) 中の例 155 (0.507 g、1.46 mmol) の溶液に添加し、混合物を 60℃で 5 時間加熱した。MnO₂ (405 mg) 及び CHCl₃ (20 mL) を添加し、混合物をさらに 2 時間加熱した。残渣を室温に冷却し、セライトのベッド上で濾過し、固体を DCM で洗浄する。濾液を水 (2×50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×50 mL)、NH₄Cl の飽和溶液 (2×50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を得、精製することなく次のステップにおいて使用した (370 mg、74%)。LCMS (ES⁺) RT 4.67 分、345/347 (M+H)⁺。

【0687】

(例 157)

7-ブロモ-6-フルオロ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 9 5】



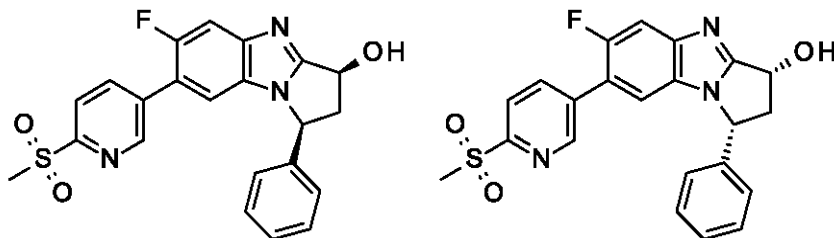
リチウムトリセーブチルボロヒドリド (1M、1.7 mL、1.5 当量) を、THF (10 mL) 中の例 156 (307 mg、1.1 mmol) の冷 (-78℃) 溶液に滴下添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌し、次いで溶液を 0℃に達するようにした。0℃で 0.5 時間後、MeOH (2 mL) を添加した。20 分後、NaOH の水溶液 (3 mL)、続いて水 (50 mL) を添加し、得られた混合物を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~10% メタノール性アンモニア/EtOAc) により精製して、表題化合物を 2 つのシ

【0688】

(例 158 及び 159)

ジアステレオ異性体 1 (1S 又は R, 3S 又は R) - 6-フルオロ-7- [6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル] - 1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール; ジアステレオ異性体 2 (1R 又は S, 3R 又は S) - 6-フルオロ-7- [6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル] - 1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 9 6】



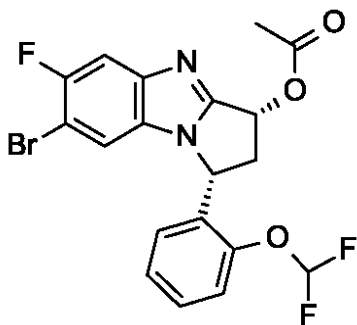
SFC条件下におけるChiralcel OD (50×266 mm×mm、流速30 mL/分、25℃、CO₂ + 20% MeOH、3.6 g/Lの濃度の17 mL溶液の注入) 上でのキラル精製により、表題化合物を単離した。第1溶出エナンチオマー (RT 8.9分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物であるジアステレオ異性体1 (例158) をオフホワイトの固体 (36 mg、11%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.39 (m, 6 H), 6.85 (s, 1 H), 5.59 (m, 1 H), 5.46 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.75 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 1.24分, 424.0 (M+H)⁺. 第2溶出エナンチオマー (RT 12.9分) を収集して、第2エナンチオマージアステレオ異性体2 (例159) を白色固体 (6 mg、11%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J 0.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J 8.6 Hz, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.40 (m, 7 H), 6.87 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 5.46 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.75 (m, 1 H). LCMS (ES⁺) RT 1.24分, 424.0 (M+H)⁺.

【0689】

(例160)

ジアステレオ異性体1 [(1R又はS, 3R又はS) - 7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-3-イル] アセタート

【化 9 7】



LC条件下におけるChiralpak AD (100×500 mm×mm、流速300 mL/分、30℃、ヘプタン-*i*-PrOH (1:1)、25 g/Lの濃度の10 mL溶液の注入) 上でのキラル精製による、例116の4つのジアステレオ異性体の精製により、表題中間体を単離した。第1溶出ピーク (RT 13分) は、2つのジアステレオ異性体 (1R又はS, 3R又はS) 及び (1S又はR, 3R又はS) を含有していた。第2ピーク (RT 22分) は第3のジアステレオ異性体 (1R又はS, 3S又はR) を含有しており、第3ピーク (RT 30分) は第4のジアステレオ異性体 (1S又はR, 3S又はR) を含有していた。

2つのジアステレオ異性体 (1R又はS, 3R又はS) 及び (1S又はR, 3R又はS) の混合物を、LC条件下におけるLux-Cell-4 (78×265 mm×mm、流速200 mL/分、30℃、ヘプタン-*i*-PrOH (7:3)、100 g/Lの濃度の2.5 mL溶液の注入) 上でのキラル精製により分離した。第1溶出エナンチオマー (

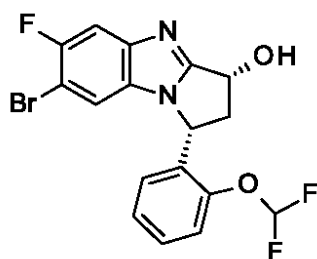
R T 9 分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物を無色泡状物として得た。第 2 溶出エナンチオマー (R T 1 2 分) を収集し、画分を真空中で濃縮して、ジアステレオ異性体 (1 S 又は R, 1 R 又は S) を得た。¹H NMR δ: 7.75 (d, J 9.6 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.21 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J 7.0 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J 7.9 Hz, J 3.6 Hz, 1 H), 5.92 (dd, J 8.2 Hz, J 4.3 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 2.41 (dt, J 14.3 Hz, J 4.0 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H).

【0690】

(例161)

ジアステレオ異性体 1: (1 R 又は S, 3 R 又は S) - 7-ブロモ-1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール

【化98】



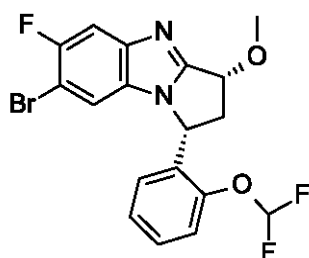
K₂CO₃ (172 mg、1 当量) を、MeOH (5.2 mL) 中の例 160 (743 mg、1.72 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、得られた残渣を EtOAc に溶かし、ブライン (1×) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題中間体をオフホワイトの固体 (710 mg、89%) として得た。LCMS (ES+) RT 1.50 分, 413.0/415.0 (M+H)⁺.

【0691】

(例162)

ジアステレオ異性体 1: (1 R 又は S, 3 R 又は S) - 7-ブロモ-1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6-フルオロ-3-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化99】



水素化ナトリウム (50 mg、鉍油中に分散、1.25 mmol、80 重量/重量%) を、無水 THF (5 mL) 中の例 161 (413 mg、1.0 mmol) の溶液に少量ずつ添加した。混合物を 5 分間超音波処理し、次いで室温で 30 分間攪拌した。ヨードメタン (287 mg、2 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ で 2 時間、次いで室温で 18 時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~45% EtOAc/ヘプタン) により精製して、表題中間体を無色油状物 (350 mg、82%) として得た。LCMS (ES+) RT 5.24 分, 427.0/429.0 (M+H)⁺.

【0692】

(例163)

10

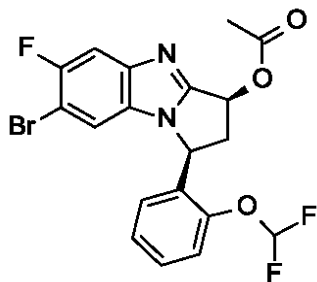
20

30

40

50

ジアステレオ異性体 4 〔(1 S 又は R, 3 S 又は R) - 7 - ブロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - イル] アセタート
 【化 1 0 0】



10

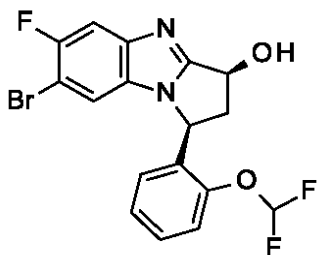
例 1 6 0 に記載した例 1 1 6 の 4 つのジアステレオ異性体の混合物の精製により、表題中間体を第 4 のジアステレオ異性体 (R T 3 0 分) として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.75 (d, J 9.6 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.21 (t, J 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J 7.9 Hz, J 3.6 Hz, 1 H), 5.92 (dd, J 8.3 Hz, J 4.3 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 2.41 (dt, J 14.3 Hz, J 3.9 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H).

【0 6 9 3】

20

(例 1 6 4)

ジアステレオ異性体 4 : (1 S 又は R, 3 S 又は R) - 7 - ブロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール
 【化 1 0 1】



30

K₂CO₃ (172 mg、1 当量) を、MeOH (3.0 mL) 中の例 1 6 3 (430 mg、0.95 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣を EtOAc に溶かし、ブライン (1 ×) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体 (346 mg、88%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 4.62 分, 413.1/415.1 (M+H)⁺.

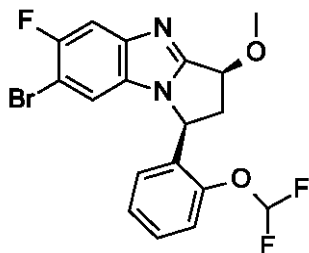
【0 6 9 4】

40

(例 1 6 5)

ジアステレオ異性体 4 : (1 S 又は R, 3 S 又は R) - 7 - ブロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 1 0 2】



10

水素化ナトリウム（50 mg、鉱油中に分散、1.25 mmol、80 重量／重量％）を、無水THF（4.2 mL）中の例 164（348 mg、0.84 mmol）の溶液に少量ずつ添加した。混合物を5分間超音波処理し、次いで室温で30分間攪拌した。ヨードメタン（241 mg、1.68 mmol）を添加し、反応混合物を0℃で2時間、次いで室温で18時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、0～40% EtOAc／ヘプタン）により精製して、表題中間体を無色油状物（290 mg、80％）として得た。LCMS（ES⁺）RT 5.24分，427.1/429.1（M+H）⁺。

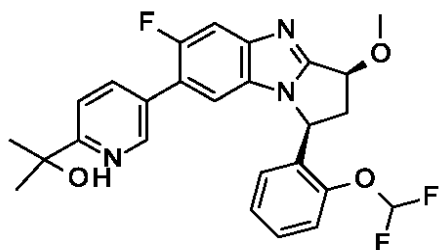
【0695】

（例 166）

ジアステレオ異性体 4：2-（5- {（1S又はR，3S又はR）-1- [2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1，2-a] ベンゾイミダゾール-7-イル} ピリジン-2-イル）プロパン-2-オール

20

【化 1 0 3】



30

HCl（1，4-ジオキサン中4N、0.2 mL）を、DCM（0.5 mL）中の例 78（25 mg、0.045 mmol）の溶液上に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣をEt₂O中ですり混ぜた。得られた粉末を濾過により収集し、真空中で濃縮して、表題化合物を淡橙色粉末（5 mg、23％）として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.69（s，1 H），8.48（d，J 8.1 Hz，1 H），8.12（d，J 8.4 Hz，1 H），7.84（d，J 11.4 Hz，1 H），7.36（m，6 H），6.82（d，J 7.5 Hz，1 H），5.96（dd，J 8.3 Hz，J 3.4 Hz，1 H），5.04（dd，J 7.4 Hz，J₂ 2.6 Hz，1 H），3.58（m，4 H），2.42（m，1 H），1.59（s，6 H）。LCMS（ES⁺）RT 1.45分，484.0（M+H）⁺。

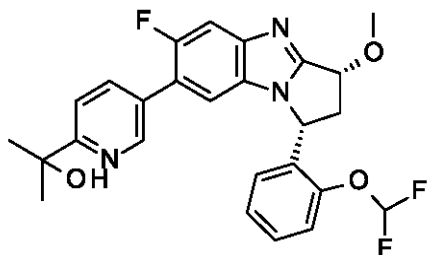
40

【0696】

（例 167）

ジアステレオ異性体 1：2-（5- {（1R又はS，3R又はS）-1- [2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-3-メトキシ-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1，2-a] ベンゾイミダゾール-7-イル} ピリジン-2-イル）プロパン-2-オール

【化 1 0 4】



10

HCl (1, 4-ジオキサン中 4 N、0.5 mL) を、DCM (0.5 mL) 中の例 79 (168 mg) の溶液上に添加し、混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残渣を Et₂O 中で、次いで EtOAc 中ですり混ぜた。得られた粉末を濾過により収集し、真空中で濃縮して、表題化合物をオフホワイトの粉末 (135 mg、100%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1 H), 8.48 (d, J 8.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J 11.4 Hz, 1 H), 7.36 (m, 6 H), 6.82 (d, J 7.5 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J 8.3 Hz, J 3.4 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J 7.4 Hz, J₂ 2.6 Hz, 1 H), 3.58 (m, 4 H), 2.42 (m, 1 H), 1.59 (s, 6 H). LCMS (ES⁺) RT 1.45 分, 484.0 (M+H)⁺.

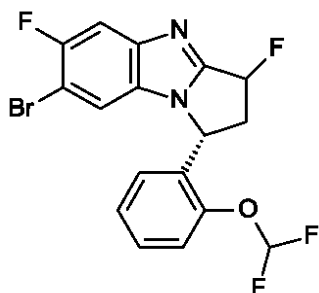
【0697】

20

(例 168)

(1R 又は S) - 7-ブromo-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化 1 0 5】



30

表題化合物は、DCM (2.5 mL) に溶解した中間体 161 (200 mg、1.0 当量) の溶液から調製した。0℃で、0.5 mL の DCM 中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.2 当量) の溶液を添加した。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~6% MeOH/DCM) により精製し、続いて UV 指向分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をベージュ色固体ガラス状物 (102 mg、51%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.60 分, 415.0/417.0 (M+H)⁺.

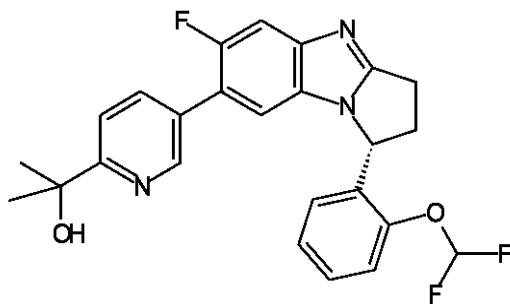
40

【0698】

(例 169)

エナンチオマー 2: 2-(5-{(1R 又は S) - 1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール塩酸塩

【化 1 0 6】



10

4 N HCl (0.5 mL) を、DCM (5 mL) 中の例 78 (0.38 g、0.75 mmol) の溶液に 0℃ で添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAc / iPr₂O (1 : 1、2 mL) とすり混ぜて、表題化合物をベージュ色粉末 (355 mg、96%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.45 分、454.0 (M+H)⁺。

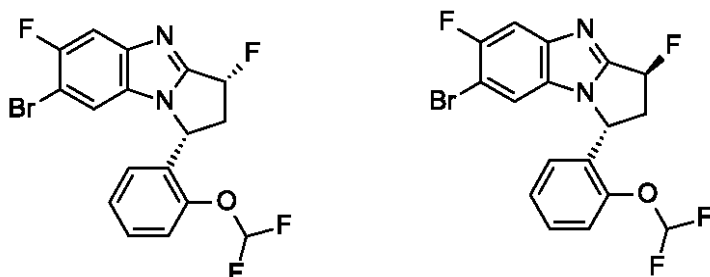
【0 6 9 9】

(例 1 7 0 及び 1 7 1)

ジアステレオ異性体 1 : (1 R 又は S, 3 R 又は S) - 7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール; ジアステレオ異性体 2 : (1 R 又は S, 3 S 又は R) - 7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

20

【化 1 0 7】



30

SFC 条件下における Wheelko-O1 (R, R) (50 × 227 mm × mm、流速 360 mL/分、25℃、CO₂ + 20% i-PrOH、11.6 g/L の濃度の 22.5 mL 溶液の注入) 上でのキラル精製による、例 168 (ジアステレオマー比 60/40) のキラル精製により、表題化合物を得た。第 1 溶出ジアステレオ異性体 (RT 4.9 分) を収集し、画分を蒸発させて、表題化合物であるジアステレオ異性体 1 (例 170) (96 mg、19%) を得た。第 2 溶出ジアステレオ異性体 (RT 7.9 分) を収集し、画分を蒸発させて、他方のジアステレオ異性体であるジアステレオ異性体 2 (例 171) (154 mg、31%) を得た。

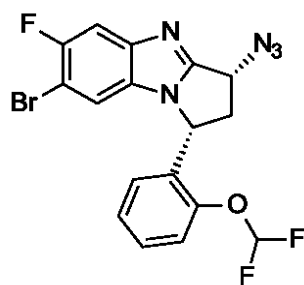
40

【0 7 0 0】

(例 1 7 2)

(1 R 又は S, 3 R 又は S) - 3-アジド-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール

【化 108】



10

トルエン（0.5 mL）中の中間体 108（0.1 g、1.0 当量）の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（1.3 当量）、続いて 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（1.4 当量）を 0℃で滴下添加する。反応混合物を 0℃で 1 時間及び室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc により溶かし、水で洗浄した。有機相を脱水し（Na₂SO₄）、真空中で濃縮して、110 mg（100%）の橙色油状物を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS（ES⁺）RT 5.20 分，438.0/440.0（M+H）⁺。

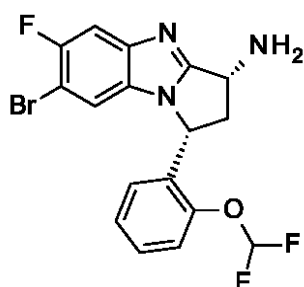
【0701】

（例 173）

（1R又はS，3R又はS）-7-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-アミン

20

【化 109】



30

例 172（0.110 g、1.1 当量）を 1 mL のトルエンに溶解した。トリフェニルホスフィン（3 当量）及び 0.5 mL の水を添加し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、EtOAc に溶解し、HCl 1 N で抽出した。水性相を NaHCO₃ で中和し、DCM で抽出し、脱水し（Na₂SO₄）、真空中で濃縮して、表題化合物（87、84%）を得た。LCMS（ES⁺）RT 3.51 分，412.0/414.0（M+H）⁺。

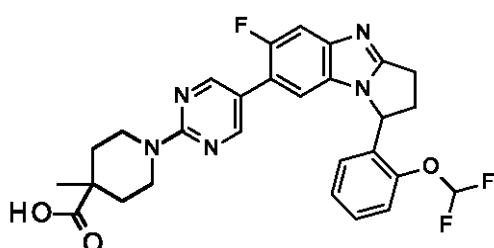
【0702】

（例 174（方法 G））

1-(5-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

40

【化 110】



50

例 94 (0.384 g, 0.679 mmol) を THF (8 mL) 及び 2 mL の水に溶解した。水酸化リチウム一水和物 (0.102 g, 1.36 mmol) を添加し、反応物を 70 °C に 18 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を最少量の THF に溶解し、水で希釈した。混合物を EtOAc で処理し、有機層を抽出した。水性物を AcOH で滴下処理して pH 7 にし、溶液を攪拌した。沈殿物を濾別し、真空中で乾燥させた。固体を分取 HPLC により精製して、表題化合物をクリーム色固体 (0.084 g, 23%) として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.38 (d, J 1.7 Hz, 2 H), 7.55 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.18 (td, J 7.6 Hz, J 0.9 Hz, 1 H), 6.98 (d, J 7.1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J 7.7 Hz, J 1.4 Hz, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.15 (m, 6 H), 1.97 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H). LCMS (ES⁺) RT 1.57 分, 538.0 (M+H)⁺.

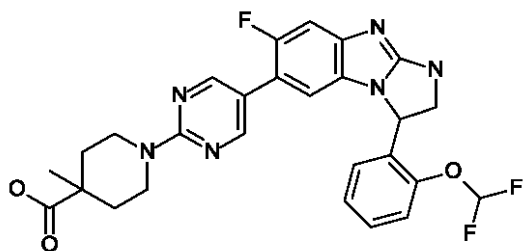
10

【0703】

(例 175)

1 - (5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 6 - イル} ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 111】



20

表題化合物は、例 100 (0.21 g, 0.36 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (0.055 g, 0.74 mmol) から、方法 G により調製した (0.041 g, 21%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 8.36 (d, J 1.6 Hz, 2 H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (m, 2 H), 7.21 (td, J 7.7 Hz, J 1.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J 11.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J 7.8 Hz, J 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J 7.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, J 8.8 Hz, J 4.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J 9.6 Hz, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.76 (dd, J 9.8 Hz, J 5.2 Hz, 1 H), 3.26 (m, 4 H), 1.98 (m, 2 H), 1.27 (m, 2 H), 1.11 (s, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 1.96 分, 539.8 (M+H)⁺.

30

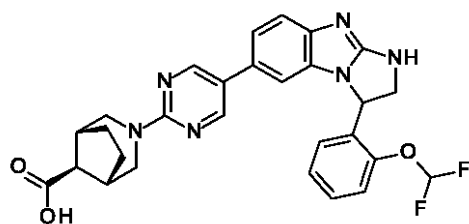
【0704】

(例 176)

(1S, 5R) - 3 - [5 - [1 - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸

40

【化 112】



表題化合物は、例 101 (0.197 g, 0.36 mmol) 及び水酸化リチウム一水

50

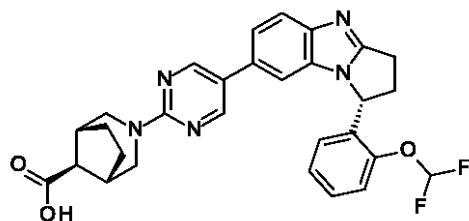
和物 (0.108 g、1.44 mmol) から、方法 G により調製した (0.077 g、40%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.48 (s, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.29 (m, 3 H), 7.19 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 5.90 (dd, J₁ 8.8 Hz, J₂ 4.7 Hz, 1 H), 4.47 (t, J 9.3 Hz, 1 H), 4.37 (d, J 12.3 Hz, 2 H), 3.75 (dd, J₁ 9.7 Hz, J₂ 4.9 Hz, 1 H), 2.96 (d, J 12.0 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.67 (m, 2 H), 1.35 (d, J 7.5 Hz, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 1.55分, 533.8 (M+H)⁺.

【0705】

(例177)

エナンチオマー2: (1S, 5R) - 3 - [5 - [(1R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸

【化113】



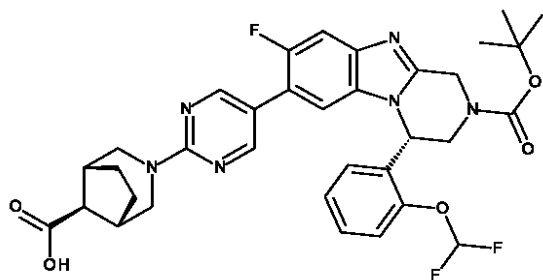
表題化合物は、例102 (0.163 g、0.30 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (0.089 g、1.19 mmol) から、方法 G により調製した (0.083 g、52%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.29 (m, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.65 (d, J 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 7.31 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.85 (d, J 7.6 Hz, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 4.40 (d, J 12.4 Hz, 2 H), 3.14 (m, 3 H), 2.99 (m, 2 H), 2.62 (d, J 25.7 Hz, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.37 (d, J 8.2 Hz, 2 H). LCMS (ES⁺) RT 1.20分, 532.2 (M+H)⁺.

【0706】

(例178)

エナンチオマー1: (1S, 5R) - 3 - [5 - [(4S又はR) - 2 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸

【化114】



THF (3 mL) 中の例99 (100 mg、0.15 mmol) を、NaOH (10 重量/容量%水溶液、286 μL) 及び水 (1 mL) で処理し、70 °Cに9時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物をEtOAc (25 mL) で希釈し、AcOH (2 mL) の添加により酸性化し、水 (25 mL) で洗浄した。水性層をEtOAc (25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、無色ガム状物を得た。LCMS (ES⁺) RT 1.30分,

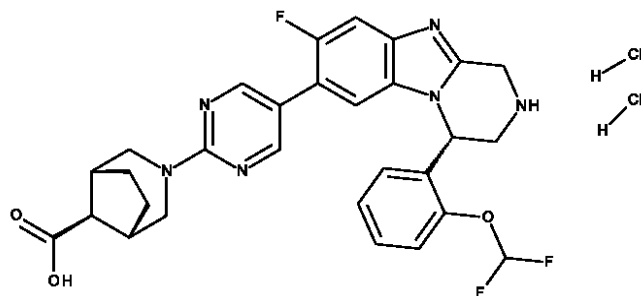
665.0 (M+H)⁺.

【0707】

(例179)

エナンチオマー1：(1S, 5R) - 3 - [5 - [(4S又はR) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 8 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸二塩酸塩

【化115】



10

例178 (200 mg、0.30 mmol) を1, 4 - ジオキサン中4 M HCl (4 mL) に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を1, 4 - ジオキサン (10 mL) で希釈し、真空中で濃縮し、1, 4 - ジオキサン (25 mL) 中に懸濁させ、真空中で濃縮した。粗残渣をi-Pr₂O中ですり混せて、表題化合物 (94 mg) を黄色固体 (100%) として得た。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.2 (brs, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.63 (d, J 11.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (tr, J 74.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.49 (d, J 6.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J 9.6, 4.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.37 (dd, J 12.9, 3.3 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.00 (d, J 11.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.37 (d, J 7.8 Hz, 2H), 1.04 (d, J 6.1 Hz, 2H). LCMS (ES+) RT 0.90分, 565.0 (M+H)⁺.

【0708】

(例180~186)

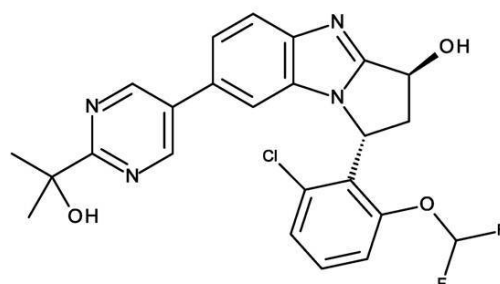
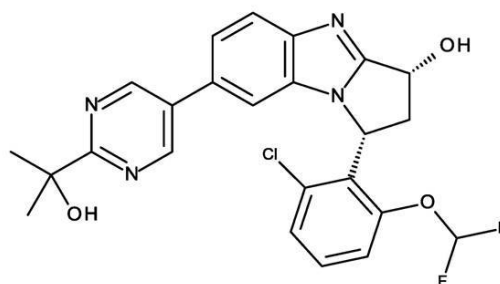
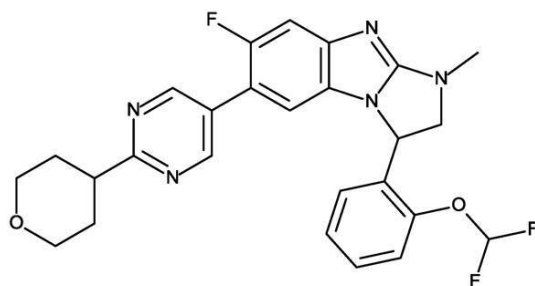
以下の例は、市販の又は上記中間体において調製した適切なボロン酸エステル又はボロン酸を使用して、指定した前駆体から、方法Cを用いて調製した。

20

30

【表 5 - 1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
180	中間体 109	3-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-フル オロ-1-メチル-6-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ- 1H-イミダゾ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 4.35 分, 496.3 (M+H) ⁺ .
181	中間体 130	(1R,3R 又は S)-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメ トキシ)フェニル]-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチ ル-エチル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ- 1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オー ル	LCMS (ES ⁺) RT 1.99 分. 487.0 (M+H) ⁺ .
182	中間体 131	(1R,3S 又は R)-1-[2-クロロ-6-(ジフルオロメ トキシ)フェニル]-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチ ル-エチル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ- 1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オー ル	LCMS (ES ⁺) RT 2.00 分. 487.0 (M+H) ⁺ .



10

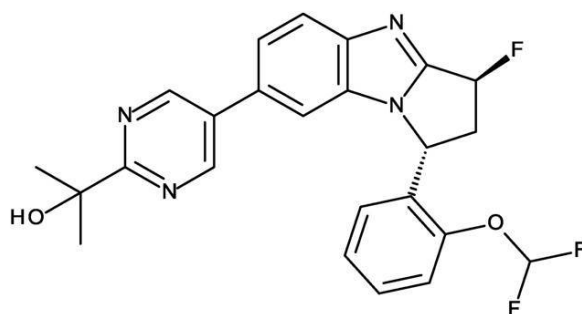
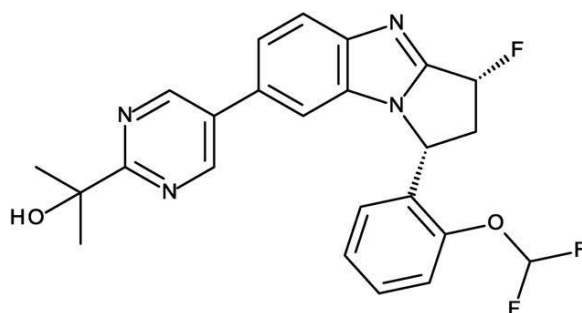
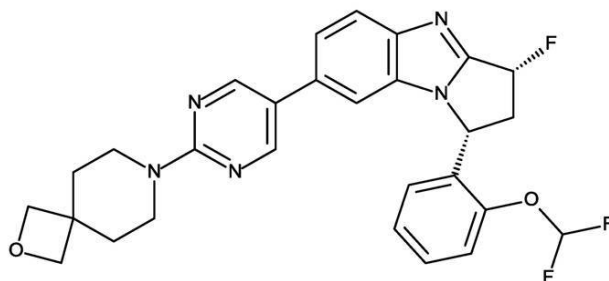
20

30

40

【表 5 - 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
183	中間体 111	(1R,3R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-フルオロ-7-[2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール	LCMS (ES ⁺) RT 1.52 分. 522.0 (M+H) ⁺ .
184	中間体 111	2-(5-{(1R,3R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.41 分. 455.0 (M+H) ⁺ .
185	中間体 112	2-(5-{(1R,3S)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.41 分. 455.0 (M+H) ⁺ .



10

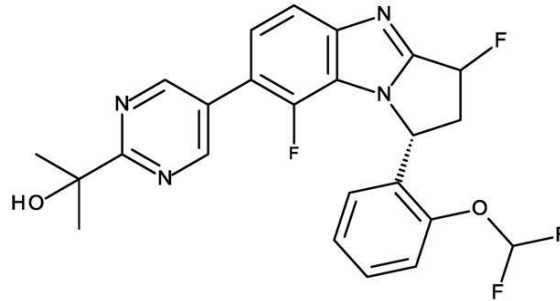
20

30

40

【表 5 - 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
186	中間体 137	2-(5-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.45 分. 473.0 (M+H) ⁺ .



10

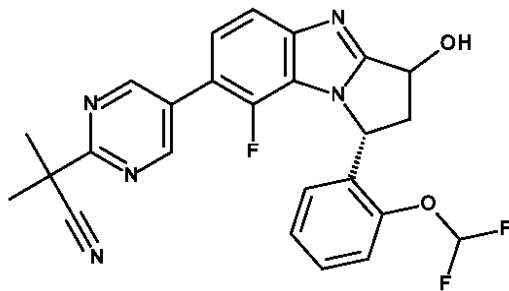
【0709】

(例187方法H)

2-(5-{(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル

20

【化116】



30

2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル (170 mg、0.75 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.235 g、0.927 mmol)、酢酸カリウム (0.153 g、1.545 mmol) を、5 mL の脱気した無水ジオキサン中に懸濁させた後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.028 g、0.039 mmol) を添加した。反応混合物をさらに5分間脱気し、105℃で1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、中間体110 (0.200 g、0.484 mmol)、炭酸セシウム (0.187 g、0.968 mmol)、水 (0.315 mL) を添加し、混合物を100℃で18時間加熱した。反応混合物を、EtOAcで洗浄しながらNa₂SO₄及び45 μMフィルター越しに濾過し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、80% EtOAc/ヘキサン中5% MeOH) により精製して、表題化合物を褐色固体 (175 mg、75%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 4.39分, 480.2 (M+H)⁺.

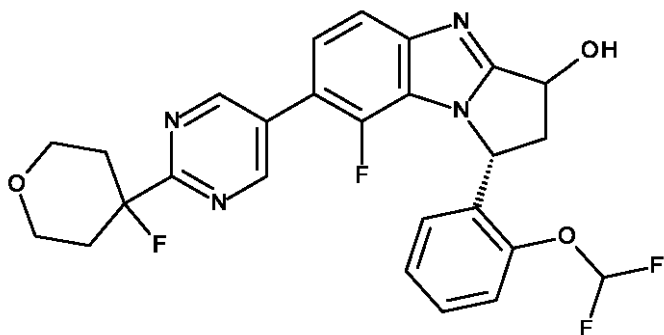
40

【0710】

(例188)

(1R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[2-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 1 1 7】



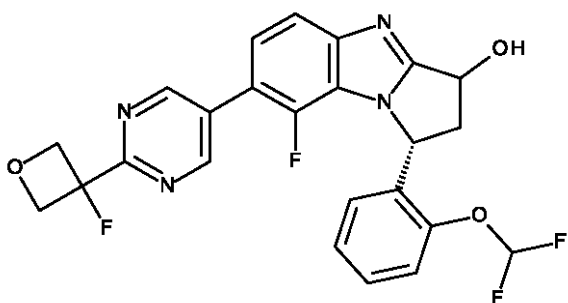
表題化合物は、方法Hに従って、中間体114 (200 mg、0.766 mmol) 及び中間体110を使用して調製して、化合物を褐色固体 (108 mg、43%) として得た。LCMS (ES+) RT 4.15分, 515.3 (M+H)⁺.

【 0 7 1 1 】

(例 1 8 9)

(1 R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 8 - フルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

【化 1 1 8】



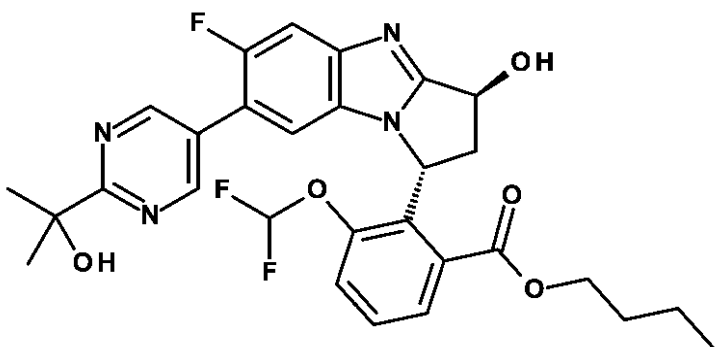
表題化合物は、方法Hに従って、中間体135 (180 mg、0.77 mmol) 及び中間体110を使用して調製した。LCMS (ES+) RT 1.32分, 487.2 (M+H)⁺.

【 0 7 1 2 】

(例 191)

ブチル 3- (ジフルオロメトキシ) - 2- [(1 R, 3 S) - 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ピリミジン-5-イル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-1-イル] ベンゾア-
ート

【化 1 1 9】



10 mL の 1-ブタノール中の例 182 (900 mg、1.783 mmol)、炭酸ナトリウム (944 mg、8.913 mmol)、ジクロロ [ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) プロパン] パラジウム (II) (54.7 mg、0.08913 mmol) の溶液を、4 atm の CO ガス下 150 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を 50 mL の EtOAc に溶かし、3 × 20 mL の NaOH 0.1 M で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 80% EtOAc) により精製して、表題化合物 (490 mg、48.2%) を得た。LCMS (ES⁺) RT 2.66 分 571.25 (M+H)⁺.

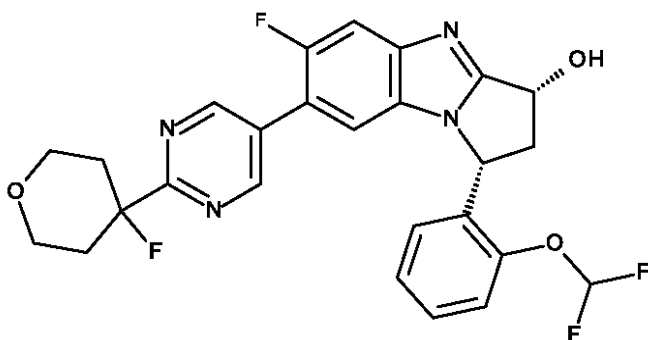
【0713】

10

(例 192)

(1R, 3R) -1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -6-フルオロ-7- [2- (4-フルオロテトラヒドロピラン-4-イル) ピリミジン-5-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール

【化 120】



20

表題化合物は、方法 H に従って、中間体 114 (0.50 g、1.92 mmol) 及び例 161 (0.300 g、0.75 mmol) を使用して調製して、化合物 (195 mg、52%) を得た。LCMS (ES⁺) RT 1.39 分、515.0 (M+H)⁺.

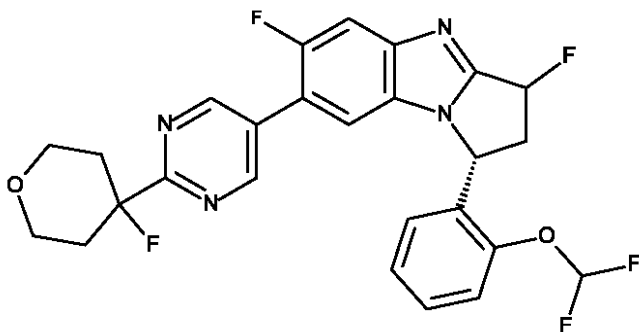
【0714】

30

(例 193)

(1R) -1- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -3, 6-ジフルオロ-7- [2- (4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリミジン-5-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール

【化 121】



40

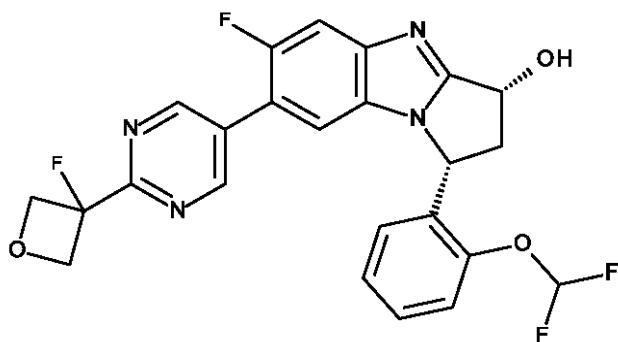
表題化合物は、方法 I に従って、例 192 (0.050 g、0.097 mmol) 及び DAST (0.017 mL、0.117 mmol) を使用して調製して、表題化合物を白色固体 (20 mg、42%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.45 分 517.0 (M+H)⁺.

【0715】

50

(例 194)

(1 R, 3 R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - フルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール
【化 122】



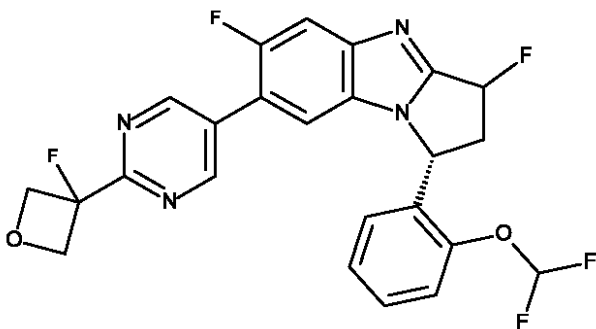
10

表題化合物は、例 161 及び中間体 135 から、方法 H により調製した。LCMS (ES⁺) RT 1.36 分, 487.0 (M+H)⁺.

【0716】

(例 195)

(1 R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3, 6 - ジフルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール
【化 123】



30

表題化合物は、方法 I に従って、例 194 (0.170 g, 0.350 mmol) 及び DAST (0.061 mL, 0.419 mmol) を使用して調製して、表題化合物を白色固体 (102 mg, 62%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.46 分, 489.0 (M+H)⁺.

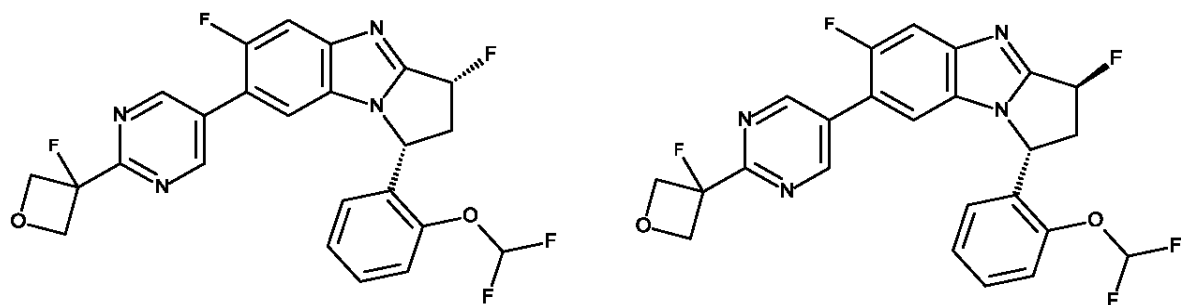
【0717】

(例 196 及び 197)

(1 R, 3 R 又は S) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3, 6 - ジフルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール及び (1 R, 3 S 又は R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3, 6 - ジフルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

40

【化 1 2 4】



10

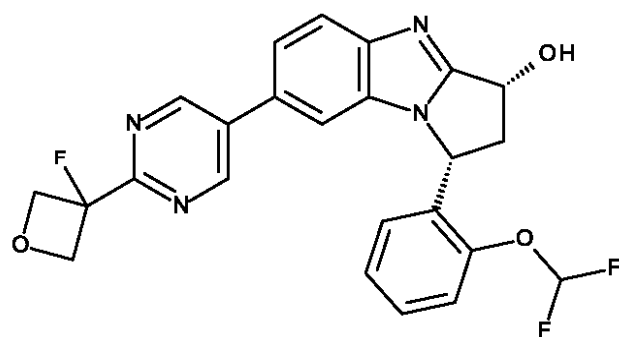
表題化合物は、中間体 1 3 5 とともにそれぞれ例 1 7 0 及び例 1 7 1 から、方法 H により調製した。LCMS (ES⁺) RT 1.46分, 489.0 (M+H)⁺.

【0 7 1 8】

(例 1 9 8)

(1 R, 3 R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7 - [2 - (3 - フル
オロオキシタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ
[1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール - 3 - オール

【化 1 2 5】



20

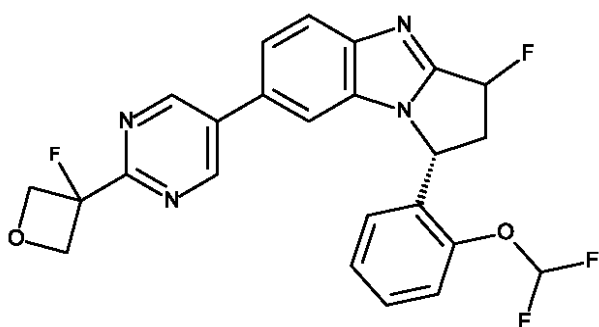
表題化合物は、中間体 1 4 8 及び中間体 1 3 5 から、方法 H により調製した。LCMS (ES⁺) RT 1.33分, 469.0 (M+H)⁺.

【0 7 1 9】

(例 1 9 9)

(1 R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フルオロ - 7 - [2 - (3 - フル
オロオキシタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
- ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化 1 2 6】



40

表題化合物は、方法 I に従って、例 1 9 8 (0.0, 1.70 g, 0.363 mmol) 及び DAST (0.06 mL, 0.43 mmol) を使用して調製して、表題化合物を白色

50

固体 (50 mg、29%) として得た。LCMS (ES⁺) RT 1.39分, 471.0 (M+H)⁺.

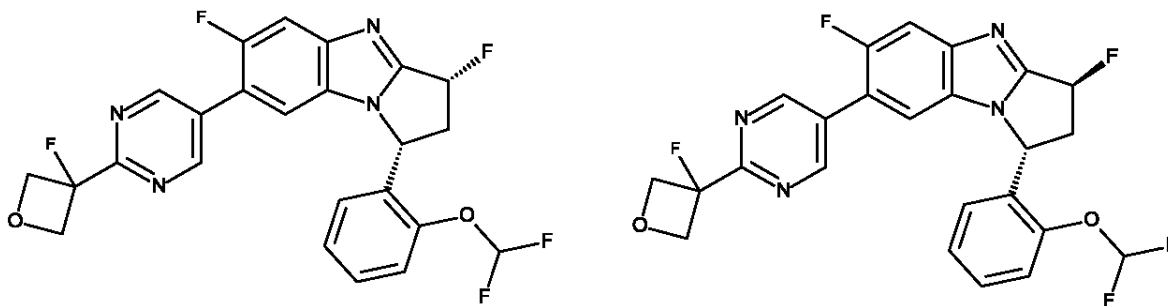
【0720】

(例200及び201)

(1R, 3R又はS) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール及び (1R, 3S又はR) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フルオロ - 7 - [2 - (3 - フルオロオキシタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

【化127】

10



20

表題化合物は、中間体135とともにそれぞれ中間体111及び112から、方法Hにより調製した。LCMS (ES⁺) RT 1.40分, 471.0 (M+H)⁺.

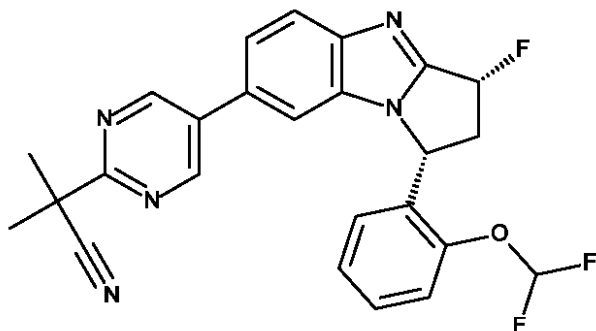
【0721】

(例202)

2 - (5 - { (1R, 3R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル} ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル

【化128】

30



表題化合物は、方法Hに従って、中間体111 (0.068 g、0.30216 mmol) 及び 2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル (0.108 g、92%) を使用して調製した。LCMS (ES⁺) RT 1.55分, 464.0 (M+H)⁺.

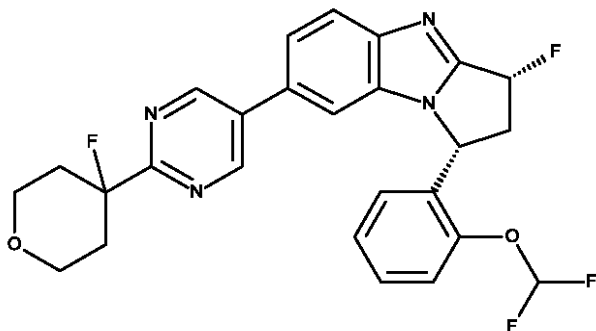
【0722】

(例203)

(1R, 3R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フルオロ - 7 - [2 - (4 - フルオロテトラヒドロピラン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール

40

【化 1 2 9】



10

表題化合物は、方法Hに従って、中間体111（122mg、0.30mmol）及び中間体114（100mg、0.38mmol）を使用して調製した（0.025g、13%）。LCMS（ES+）RT 1.47分，499.0（M+H）⁺。

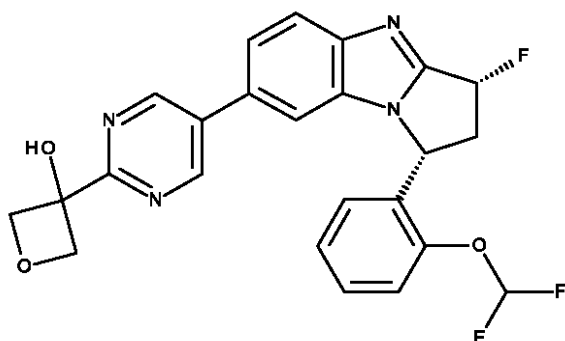
【0723】

(例204)

3-[5-[（1R，3R）-1-[2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-3-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1，2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル]ピリジン-2-イル]オキセタン-3-オール

20

【化 1 3 0】



30

表題化合物は、方法Hに従って、中間体111（100mg、0.25mmol）及び中間体133（116mg、0.50mmol）を使用して調製して、褐色固体（0.072g、61%）を得た。LCMS（ES+）RT 1.32分，469.0（M+H）⁺。

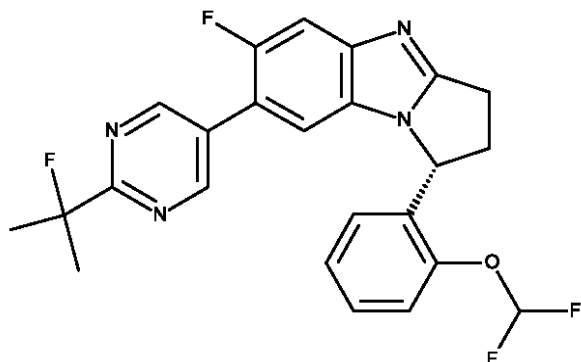
【0724】

(例205)

（1R）-1-[2-（ジフルオロメトキシ）フェニル]-6-フルオロ-7-[6-（1-フルオロ-1-メチル-エチル）-3-ピリジル]-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1，2-a]ベンゾイミダゾール

40

【化 1 3 1】



10

表題化合物は、方法 I に従って、例 1 6 9 (0.315 g、0.695 mmol) 及び DAST (1.39 mmol) から調製して、白色固体 (0.220 g、66%) を得た。LCMS (ES+) RT 1.64 分、456.0 (M+H)⁺。

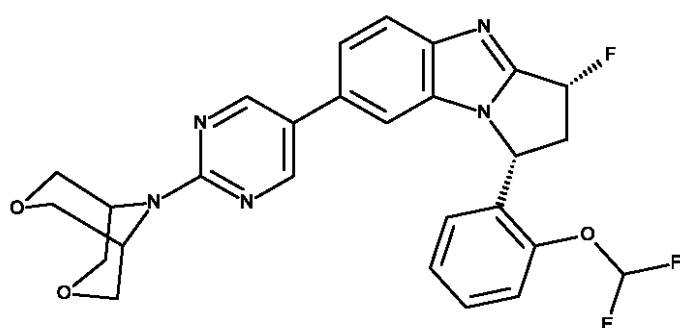
【0 7 2 5】

(例 2 0 6)

9 - [5 - [(1R, 3R) - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フル
 オロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 7 - イル]
 ピリミジン - 2 - イル] - 3, 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

20

【化 1 3 2】



30

表題化合物は、方法 H に従って、中間体 1 1 1 (216 mg、0.54 mmol) 及び 中間体 1 4 0 (195 mg、0.68 mmol) を使用して調製して、褐色固体 (0.206 g、58%) を得た。LCMS (ES+) RT 1.43 分、524.0 (M+H)⁺。

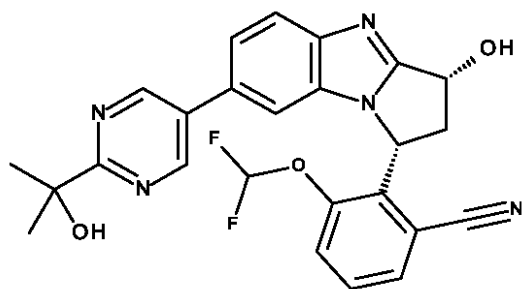
【0 7 2 6】

(例 2 0 7)

3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - { (1R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 7 - [2 - (2
 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H -
 ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル} ベンズニトリル

【化 1 3 3】

40



例 1 8 1 (180 mg、0.37 mmol) 及びシアン化亜鉛 (87 mg、0.74 m

50

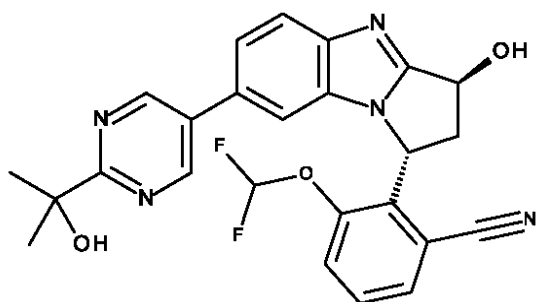
mol) を無水DMF (3 mL) に溶解した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (43.2 mg、0.037 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波照射下 180 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を氷上に注ぎ、NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、反応混合物を EtOAc (3 × 10 mL) 及び DCM/MeOH (9 : 1) の混合物 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。粗化合物をクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0.5 ~ 1 % MeOH) により精製し、Et₂O 中で再結晶して、表題化合物を白色固体 (76 mg、43 %) として得た。LCMS (ES+) RT 1.22 分, 478.0 (M+H)⁺.

【0727】

(例 208)

3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - { (1R, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 7 - [2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル} ベンズニトリル

【化 134】



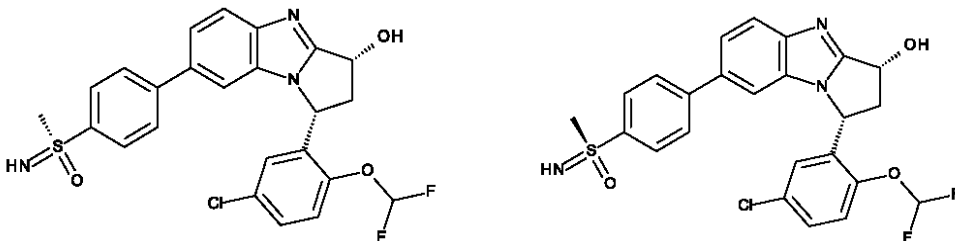
表題化合物は、例 210 の調製に類似する手順により、例 182 (150 mg、0.308 mmol)、シアン化亜鉛 (73 mg、0.62 mmol)、DMF (2 mL) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (36 mg、0.031 mmol) から調製した (14 mg、9.5 %). LCMS (ES+) RT 1.76 分, 478.0 (M+H)⁺.

【0728】

(例 209 及び 210 - 方法 J)

(1R, 3R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - (4 - ((R又はS) - S - メチルスルホンイミドイル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] ピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 3 - オール及び (1R, 3R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - (4 - ((S又はR) - S - メチルスルホンイミドイル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] ピロロ [1, 2 - a] イミダゾール - 3 - オール

【化 135】



脱気したジオキサン (4 mL) 中の中間体 161 (250 mg、0.58 mmol) の混合物に、中間体 143 (164 mg、0.58 mmol)、Na₂CO₃ (123 mg、1.16 mmol) 及び水 (1 mL) を添加し、混合物をアルゴンでフラッシュした。Pd₂(dba)₃ (11 mg、0.12 mmol) 及びホスホニウムテトラフルオロボ

ラート (17 mg, 0.58 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波装置 (Biotage Initiator) 内 100 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物を NaCl 溶液 (3 mL) と EtOAc (4 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 5 % MeOH) により、及び溶離液として水/MeCN (勾配 30/70 から 70/30 まで) を用いる SiO₂ (Prep-C18) 上での分取 HPLC により精製した。真空中で濃縮し、凍結乾燥した後、(147 mg, 50 %) の所望の生成物を 2 つのジアステレオ異性体の混合物として得、これをキラルクロマトグラフィー (Chiracel OJ-H、250 × 30 mm、5 μm、溶離液：ヘプタン/EtOH/MeOH、2/1/1、流速 = 30 mL/分) により分離した。第 1 溶出異性体 (8.4 分) を収集し、画分を蒸発させて、例 209 (57 mg, 19.4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.95 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J 8.4, 1.77 Hz, 1H), 7.48 (dd, J 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J 73.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.01 (d, J 2.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J 5.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, J 8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.34 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 1.39 分, 504.14 (M+H)⁺

10

第 2 溶出異性体 (13.9 分) を収集し、画分を蒸発させて、例 210 (56 mg, 19 %) を得た。LCMS (ES⁺) RT 1.39 分, 504.14 (M+H)⁺.

スルホキシイミン残渣での絶対配置は帰属を行わなかった。

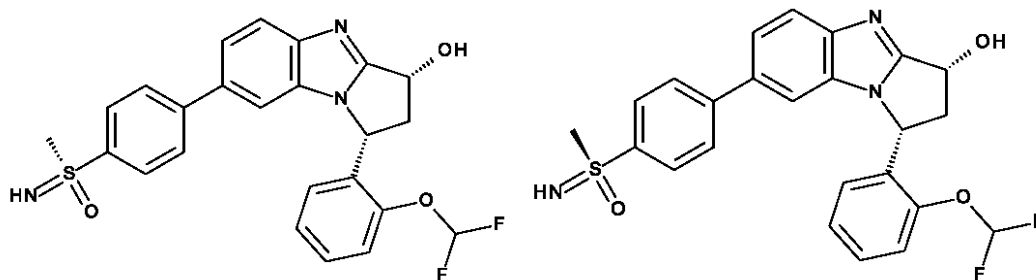
【0729】

20

(例 211 及び 212)

(1R, 3R) - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - (4 - ((R又はS) - S - メチルスルホンイミドイル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - H - ベンゾ [d] ピロロ [1, 2-a] イミダゾール - 3 - オール及び (1R, 3R) - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - (4 - ((S又はR) - S - メチルスルホンイミドイル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - H - ベンゾ [d] ピロロ [1, 2-a] イミダゾール - 3 - オール

【化136】



30

表題化合物は、中間体 148 (500 mg, 1.27 mmol) 及び 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (S - メチルスルホンイミドイル) フェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (356 mg, 1.27 mmol) から、例 212 及び 213 に記載した通りに調製して、330 mg (55.6 %) を 2 つのジアステレオ異性体の混合物として得、これをクロマトグラフィー (Chiralpak AY、230 × 100 mm、20 μm、溶離液：ヘプタン/エタノール 1/1、流速 = 400 mL/分) により分離した。第 1 溶出異性体 (9.6 分) を収集し、画分を蒸発させて、例 211 (146 mg, 24 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.93 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, J 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J 73.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, J 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J 5.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, J 8.2, 4.8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (m, 1H). LCMS (ES⁺) RT 1.28 分, 470.22 (M+H)⁺.

40

50

第2溶出異性体(12.9分)を収集し、画分を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中5%MeOH)によりさらに精製して、例212(115mg、19%)を得た。LCMS(ES^+) RT 1.28分, 470.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

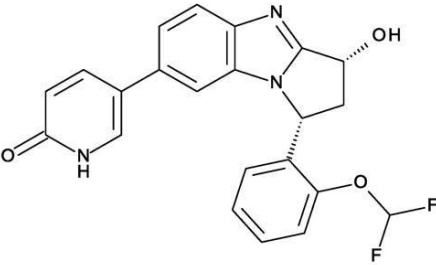
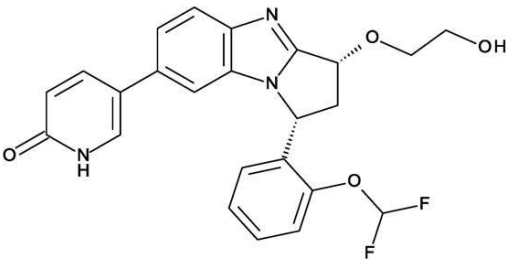
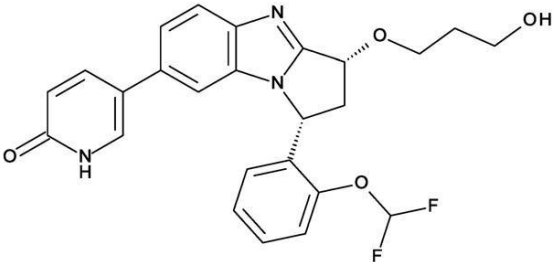
スルホキシイミン残渣での絶対配置は帰属を行わなかった。

【0730】

(例213~235)

以下の例は、市販の又は上記中間体に記載した通りに調製した適切なボロン酸エステル又はボロン酸を使用して、指定した前駆体から、方法Jを用いて調製した。

【表6-1】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
213	中間体 148	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-1H-ピリジン-2-オン 	LCMS(ES^+) RT 1.15 分, 410.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
214	中間体 150	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-1H-ピリジン-2-オン 	LCMS(ES^+) RT 1.25 分, 454.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
215	中間体 151	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-1H-ピリジン-2-オン 	LCMS(ES^+) RT 1.37 分, 468.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

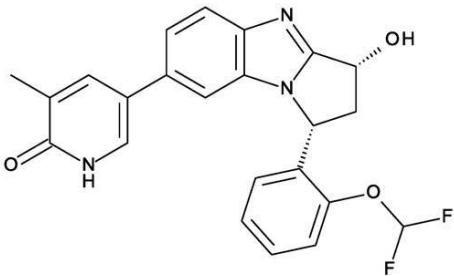
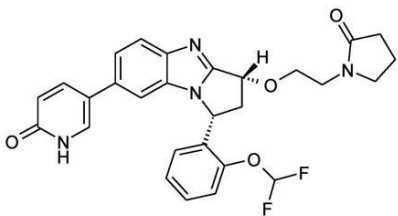
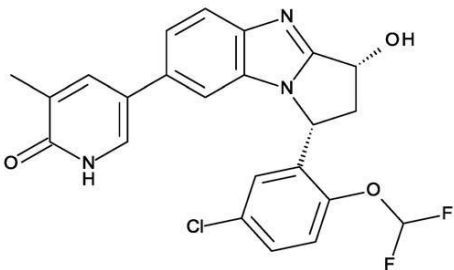
20

30

40

50

【表 6 - 2】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
216	中間体 148	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-3-メチル-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.25 分, 424.15 (M+H) ⁺ .
			
217	中間体 153	5-{(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル}-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.35 分, 521.22 (M+H) ⁺ .
			
218	中間体 161	5-[(1R,3R)-1-(5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-3-メチル-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.35 分, 458.15 (M+H) ⁺ .
			

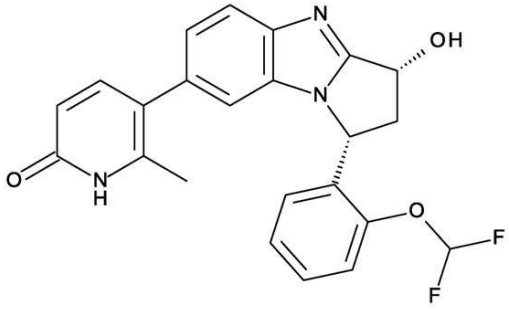
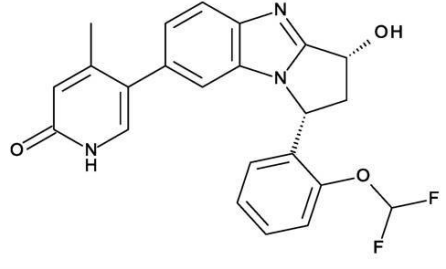
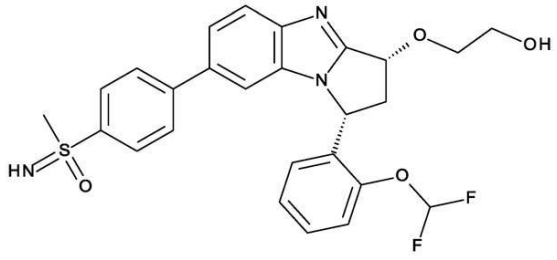
10

20

30

40

【表 6 - 3】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
219	中間体 148	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.16 分, 424.2 (M+H) ⁺ .
			
220	中間体 148	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-4-メチル-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.19 分, 424.16 (M+H) ⁺ .
			
221	中間体 150	2-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-メチルスルホンイミドイル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール	LCMS (ES ⁺) RT 1.36 分, 514.2 (M+H) ⁺ .
			

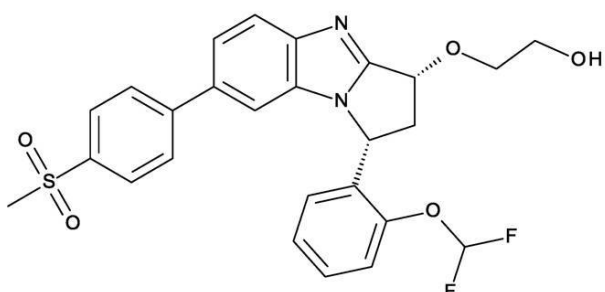
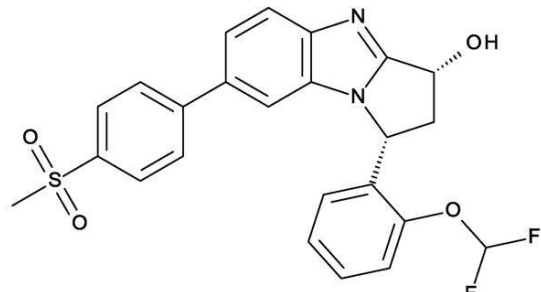
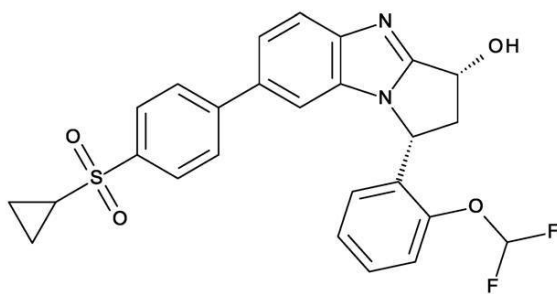
10

20

30

40

【表 6 - 4】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
222	中間体 150	2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール	LCMS (ES ⁺) RT 1.53 分, 515.19 (M+H) ⁺ .
			
223	中間体 148	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.47 分, 471.17 (M+H) ⁺ .
			
224	中間体 148	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.57 分, 497.22 (M+H) ⁺ .
			

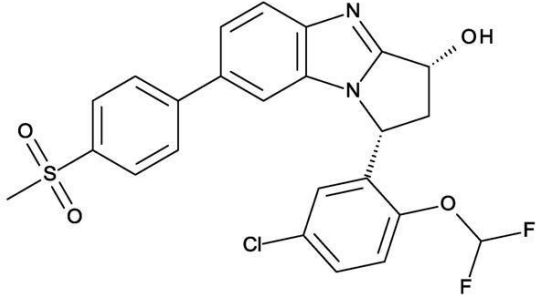
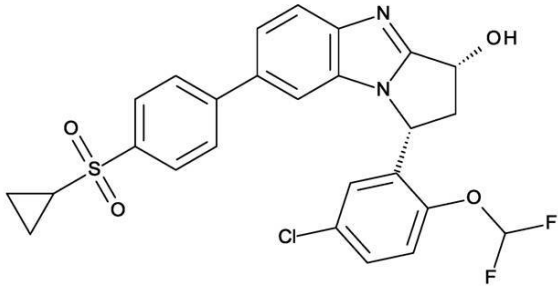
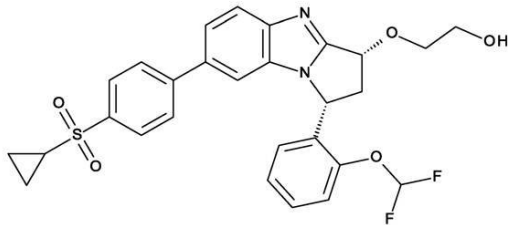
10

20

30

40

【表 6 - 5】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
225	中間体 161	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-オール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.56 分, 505.14 (M+H) ⁺ .
226	中間体 161	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-オール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.65 分, 531.14 (M+H) ⁺ .
227	中間体 150	2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.63 分, 541.22 (M+H) ⁺ .

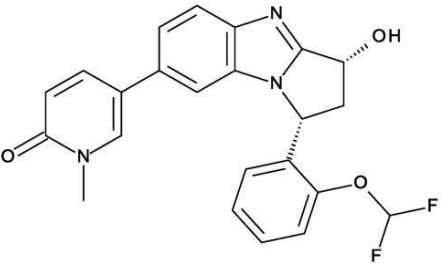
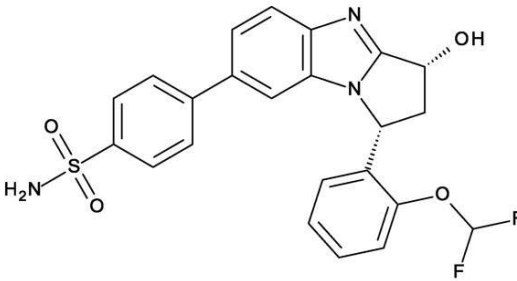
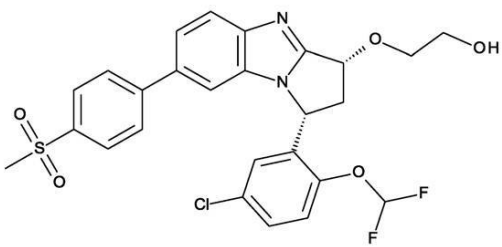
10

20

30

40

【表 6 - 6】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
228	中間体 148	5-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-7-イル]-1-メチル-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン 	LCMS (ES ⁺) RT 1.24 分, 424.2 (M+H) ⁺ .
229	中間体 148	4-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-7-イル]-ベンゼンスルホンアミド 	LCMS (ES ⁺) RT 1.35 分, 472.13 (M+H) ⁺ .
230	中間体 152	2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール 	LCMS (ES ⁺) RT 1.6 分, 549.09 (M+H) ⁺ .

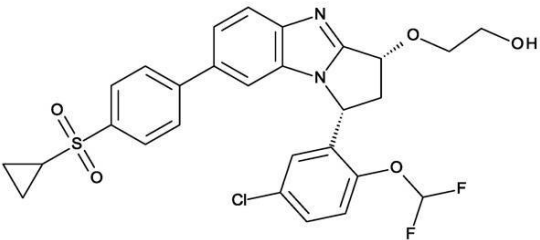
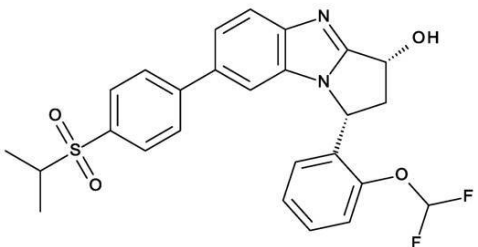
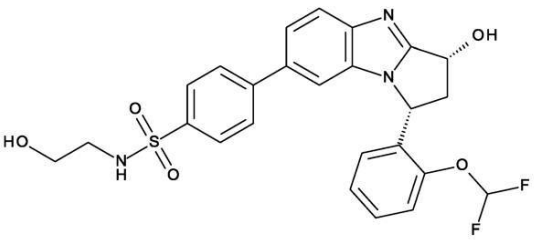
10

20

30

40

【表 6 - 7】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
231	中間体 152	2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-(4-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-3-イルオキシ]-エタノール	LCMS (ES ⁺) RT 1.68 分, 575.09 (M+H) ⁺ .
			
232	中間体 148	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-7-[4-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2 <i>a</i>]イミダゾール-3-オール	LCMS (ES ⁺) RT 1.6 分, 499.18 (M+H) ⁺ .
			
233	中間体 148	4-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>]イミダゾール-7-イル]- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド	LCMS (ES ⁺) RT 1.36 分, 516.14 (M+H) ⁺ .
			

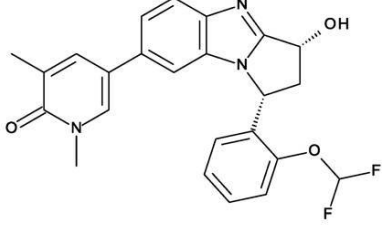
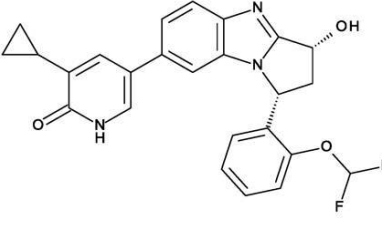
10

20

30

40

【表 6 - 8】

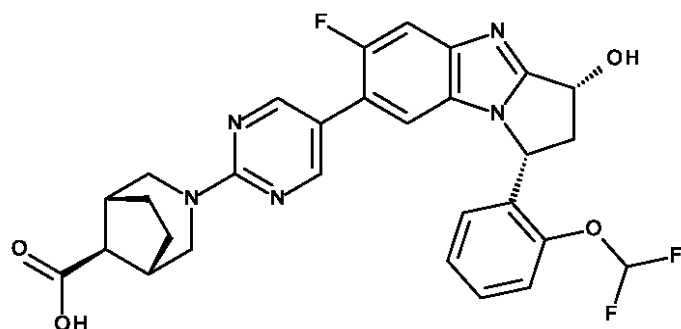
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
234	中間体 148	5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.33 分, 438.19 (M+H) ⁺ .
			
235	中間体 148	3-シクロプロピル-5-[(1R,3R)-1-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-7-イル]-1H-ピリジン-2-オン	LCMS (ES ⁺) RT 1.34 分, 450.18 (M+H) ⁺ .
			

【0731】

(例236)

(8-anti)-3-(5-{(1R,3R)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸

【化137】



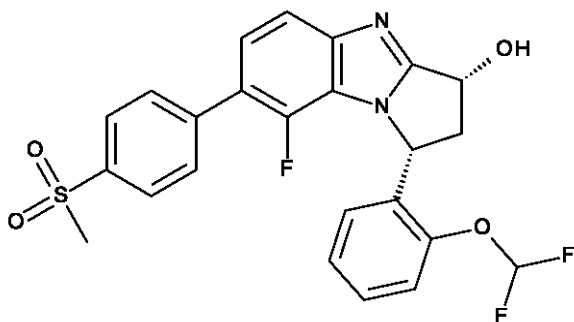
表題化合物は、中間体163 (501mg、0.86mmol) から、方法Gにより調製した (418mg、85%)。LCMS (ES⁺) RT 1.08分, 566.0 (M+H)⁺.

【0732】

(例237方法L)

(1R,3R又はS)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-

7- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-3-オール
 【化138】



10

マイクロ波容器 (20 mL) 内で、中間体 164 (50 mg、121 μmol)、炭酸ナトリウム (52 mg、484 μmol)、4- (メチルスルホニル) フェニルボロン酸 (49 mg、242 μmol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (20 mg、24 μmol) を、DME (4 mL) 及び水 (1 mL) と混合した。100℃で15分間加熱し、室温に冷却した後、水を添加し、水性相をDCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中0~10% EtOH) により精製した。残渣を分取HPLC (M2b) によりさらに精製して、表題化合物 (42 mg、71%) を得た。LCMS [M1b] (ES⁺) RT 1.57分、489.1 (M+H)⁺.

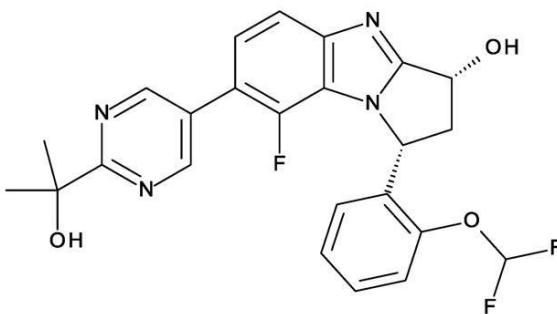
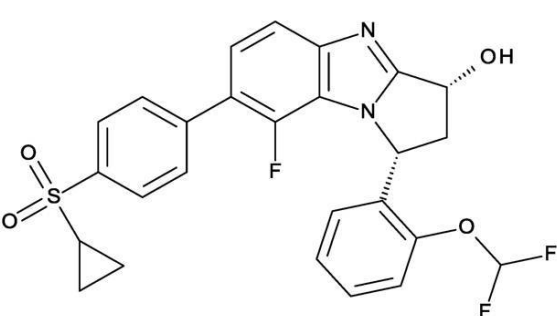
20

【0733】

(例238~239)

以下の例は、適切なボロン酸エステル又はボロン酸を使用して、所与の出発物質から、方法Lにより調製した。

【表 7】

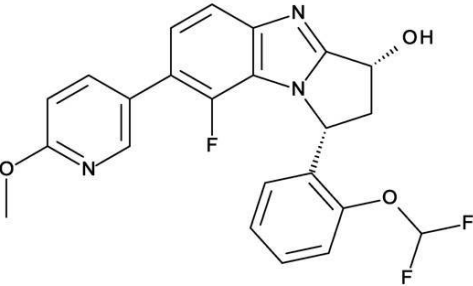
例番号	前駆体	化合物名	LCMS
238	中間体 164	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール	LCMS [M 1b] (ES ⁺) RT 1.56 分, 471.2 (M+H) ⁺
			
239	中間体 164	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-7-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール	LCMS [M 1b] (ES ⁺) RT 1.66 分, 515.1 (M+H) ⁺
			

【 0 7 3 4 】

(例 2 4 0)

例 2 4 0 は、適切なボロン酸エステル又はボロン酸を使用して、所与の出発物質から、方法 L により調製した。

【表 8】

例番号	前駆体	化合物名	LCMS
240	中間体 164	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-7-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[1,2- <i>a</i>]ベンゾイミダゾール-3-オール 	LCMS [M 1b] (ES ⁺) RT 1.70 分; 442.1 (M+H) ⁺ .

10

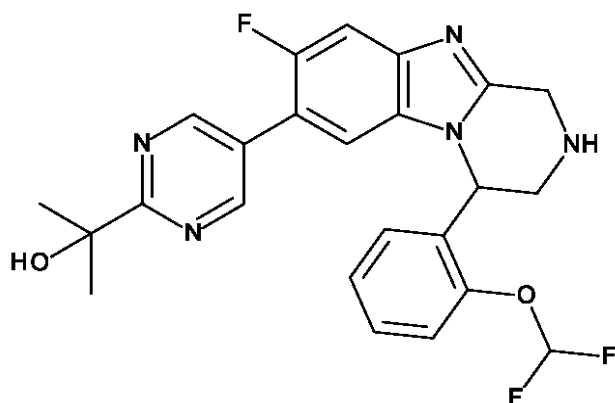
【0735】

(例241)

2-(5-{4-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-*a*]ベンゾイミダゾール-7-イル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール

20

【化139】



30

中間体165 (210mg、369 μmol) をジオキサン (5mL) に溶解し、塩化水素溶液 (1mL)、続いてTFA (0.5mL) を室温で添加した。1時間攪拌した後、混合物を18時間静置し、60℃に1.5時間加熱した。追加量のTFA (0.5mL) を添加し、1.25時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAc及び飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加した。相分離後、水性相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (M2d) により精製して、表題化合物 (105mg、61%) を得た。LCMS [M 1b] (ES⁺) RT 1.31分、470.3 (M+H)⁺.

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 3 8
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/429	(2006.01)	A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 K	31/438	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/5383	(2006.01)	A 6 1 K	31/429	
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
			A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	35/00	

(72)発明者 デファイ、サビーヌ

ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー

(72)発明者 デュリュウ、ヴェロニック

ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー

(72)発明者 デリグニー、マイケル

ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー

(72)発明者 ヘール、ヤク ポール

ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー

(72)発明者 ジャクソン、ヴィクトリア エリザベス

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセバ セルテック、アイピーディ
ー

(72)発明者 キーアールト、ジャン

ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー

(72)発明者 クローブリアン、ボリス

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセバ セルテック、アイピーディ
ー

(72)発明者 マック コス、マルコム

アメリカ合衆国、サウス カロライナ、シーブルック アイランド、シーブルック アイランド
ロード 2556、ボヒケット ファーマ コンサルティング エルエルシー

- (72)発明者 サブニス、ヨゲシュ アニル
ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー
- (72)発明者 セルビー、マシュー ダンカン
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディ
ー
- (72)発明者 スウィネン、ドミニーク ルイ レオン
ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー
- (72)発明者 ファン ホウトフィン、ナタリー
ベルギー国、ブリュッセル、アレ デ ラ レシエルシェ 60、ユーシービー バイオファルマ
エスピーアールエル、アイピーディー
- (72)発明者 チュー、チャオニン
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディ
ー
- (72)発明者 ヴェーナー、フォルクマール
ドイツ連邦共和国、フランクフルト アム マイン、サノフィ ー アヴェンティス ドイチュラ
ント ゲーエムベークハー パテント ディパートメント 気付
- (72)発明者 ハイネルト、ウヴェ
ドイツ連邦共和国、フランクフルト アム マイン、サノフィ ー アヴェンティス ドイチュラ
ント ゲーエムベークハー パテント ディパートメント 気付

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2016-539958 (JP, A)
Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 2001年, 334, 203-208
Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007年, 353, 628-632
Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 1999年, 10, 211-217
IL FARMACO, 1996年, 51(4), 279-282
Journal of Virology, 2008年, 82(10), 4720-4730
E-Journal of Chemistry, 2011年, 8(2), 748-752

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)